



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0909317-6 B1



* B R P I 0 9 0 9 3 1 7 B 1 *

(22) Data do Depósito: 23/03/2009

(45) Data de Concessão: 25/05/2021

(54) Título: IMIDAZOQUINOLINAS SUBSTITUÍDAS

(51) Int.Cl.: A61K 31/4353; C07D 471/14; A61P 31/00; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 24/03/2008 IN 614/MUM/2008.

(73) Titular(es): BIONTECH SE.

(72) Inventor(es): VOLKER GEKELER; THOMAS MAIER; ASTRID ZIMMERMANN; HANS-PETER HOFMANN; SANJEEV A. KULKARNI; ANIL P. JAGTAP; GANESH S. CHAURE.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009053399 de 23/03/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/118296 de 01/10/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 23/09/2010

(57) Resumo: IMIDAZOQUINOLINAS SUBSTITUÍDAS. A presente invenção refere-se a imidazoquinolinas de fórmula I que contêm funcionalidade de amina substituída ou funcionalidade de amida na posição 1 e que são eficazes como ativadores de Receptor 7 do tipo dobre de sino. Estes compostos são úteis como agentes anticâncer.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"IMIDAZO-
QUINOLINAS SUBSTITUÍDAS"**.

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a derivados de imidazoquinolina e
5 a composições farmacêuticas contendo os derivados de imidazoquinolina.
Os derivados de imidazoquinolina são úteis como ativadores de agonis-
ta/TRL7 receptor do tipo dobre de sino.

Antecedentes da Invenção

Os receptores do tipo dobre de sino (TLR) atualmente compre-
10 endendo um gene familiar de 10 receptores com especificidades diferentes
são parte do sistema de reconhecimento padrão patógeno celular, que evo-
luiu para defesa contra uma variedade de infecções (bactérias, vírus, fun-
gos). A ativação de TLRs leva às respostas de citocinas, por exemplo, com
liberação de interferons e ativação de células imunes especificadas. A ex-
15 pressão funcional de TLRs selecionados em tecidos é altamente diferente.
Parte dos receptores é localizada na superfície da célula tal como TLR4 (es-
timulado por lipopolissacarídeo LPS de E.coli), por exemplo, sobre células
epiteliais, ou TLR3, 7, 8 e 9 localizados em membranas endossômicas em
células imunes especificadas. Os últimos são todos ativados pelos ácidos
20 nucleicos, porém identificam-se vários tipos deles. Por exemplo, o TLR9 é
ativado por DNA de fita única contendo subsequências CpG, TLR7 e 8 são
ativados por RNA de fita única, e TLR3 é ativado por RNA de fita dupla.

Alguns agonistas de TRL7 ou TRL8 (SMOL) de molécula peque-
na foram identificados. Aqueles agonistas podem ser agrupados em moléculas
25 do tipo purina, tal como 7-tia-8-oxoguanosina (TOG, isatoribina) ou o imi-
quimod de imidazoquinolina. Imiquimod é, até aqui, o único agonista de TLR
definitivo aprovado, comercializado como 5 % de creme (por Aldara). Ele
gera aproximadamente 80 % de purificação em 5 anos de carcinomas de
célula basal superficiais, que é o câncer mais frequente por todo o mundo. O
30 imiquimod ativa o TLR7. A expressão funcional de TLR7 parece ser restrita
às células imunes especificadas, isto é, em seres humanos, até aqui, so-
mente células dendríticas plasmacitoides, células B e provavelmente eosinó-

filos são conhecidos serem ativados por agonistas de TLR7.

5 Durante vários anos fortes esforços estão em andamento por todo o mundo na tentativa de explorar a forte ativação imune induzida por agonistas de TLR7, 8 ou 9 para o tratamento de câncer. A imunoterapia de
câncer, entretanto, experimentou uma longa história de falhas. Em anos recentes, contudo, o conhecimento sobre vigilância imune de câncer e a função de subgrupos de terapia de células imunes foi melhorado drasticamente. Os agonistas de TLR7 ou TLR9 estão em desenvolvimento clínico para monoterapias ou terapias de combinação de câncer, ou como adjuvantes de
10 vacina.

O método agonista de TLR para imunoterapias de câncer é diferente de esforços anteriores usando, por exemplo, citocinas, interferons ou vacinações monovalentes, a ativação imune mediada por agonista de TLR é pleiotrópica por meio de células imunes especificadas (células dendríticas
15 primárias e células B, subsequentemente outras células), que geram uma resposta imune inata e adaptável. Entretanto, não apenas um interferon é induzido, porém de preferência as muito diferentes isoformas conjuntamente, e não apenas o tipo I (alfa, beta), mas também (indiretamente) o tipo II (gamma, células NK). Pelo menos para a aplicação local, a Aldara deu uma prova
20 de conceito notável. Isto demonstra que os antígenos são liberados por tumores, e que terapia imune pode ajudar nas indicações de câncer em princípio, e ainda em monoterapia. Para uma via de administração sistêmica, contudo, o POC clínico é dependente dos agonistas de TLR7 ou TLR9, que estão em testes clínicos. Para cânceres avançados e aplicações sistêmicas
25 (preferivelmente via de administração s.c. ou i.v.) parece estar claro que tais agonistas de TLR devem ser combinados com outras terapias.

No caso de estágios precoces de câncer a situação pode ser diferente. A metástase é um aspecto mais grave de desenvolvimento de tumor em pacientes, em grande parte porque os tumores são detectados muito
30 tarde, quando a metástase já ocorreu. As terapias de tumor estabelecidas na maioria das vezes incluem fármacos citotóxicos com janelas terapêuticas de preferência reduzidas. Consequentemente, para o tratamento em estágios

de tumor precoces, quando a supressão de disseminação de metástase pode também ser possível, a necessidade é alta de novas terapias com boa tolerabilidade e segurança.

5 A ativação do sistema imune, e em particular, a ativação de sinalização de receptor do tipo dobre de sino (TLR) fornece novos métodos promissores. Os oligos CpG agonísticos de TLR9 tipo H2006 ou H 1826, e os agonistas de TLR7 tipo isatoribina derivada de guanosina ou um derivado de imiquimod foram testados no modelo de metástase de pulmão de Renca de murina. Todas as moléculas testadas virtualmente completamente suprimiram a emergência de metástase de pulmão com boa tolerabilidade.

10 Isto fornece uma razão convincente para o desenvolvimento clínico de tais moléculas para supressão de metástase de câncer e pontos para a estabilidade de aplicação sistêmica de tais fármacos. Entretanto, os agonistas de TLR7 do tipo SMOL têm a vantagem de síntese eficaz e custo estabelecido se comparados aos agonistas de TLR9 do tipo ácido nucleico, e são bem adaptados para aplicação tópica.

15 US-B-6,573,273 descreve compostos de imidazoquinolina e tetra-hidroimidazoquinolina que contêm funcionalidade de ureia, tioureia, acilureia, sulfonilureia ou carbamato. Os compostos são ditos serem úteis como imunomoduladores.

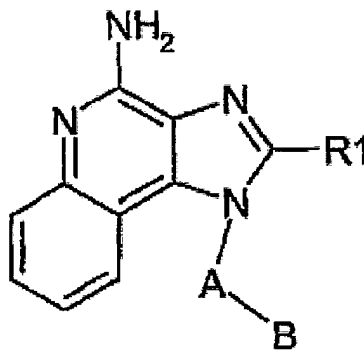
20 US-B-6,677,349 descreve compostos de imidazoquinolina e tetra-hidroimidazoquinolina que contêm funcionalidade de sulfonamida na posição 1. Os compostos são ditos serem úteis como imunomoduladores.

25 US-A-2003/0144283 e WO-A-00/76505 descrevem compostos de imidazoquinolina e tetra-hidroimidazoquinolina que contêm funcionalidade de amida na posição 1. Os compostos são ditos serem úteis como imunomoduladores.

30 WO-A-2005/051324 descreve sistemas de anel imidazoquinolina, piridina e naftiridina substituído na posição 1 com oxima ou uma funcionalidade de N-óxido especial. Os compostos são ditos serem úteis como imunomoduladores.

Sumário da Invenção

Descobriu-se que moléculas pequenas, em particular, derivados de imidazoquinolinas-4-amina são ativadores de TLR7 com alta potência. Estes derivados de imidazoquinolina têm propriedades físicoquímicas e farmacocinéticas favoráveis. Conseqüentemente, esta invenção fornece compostos, que constataram ser ativadores de TLR7 e que são definidos pela fórmula estrutural geral I:



(I)

em que: R1, A e B são como definidos abaixo.

Os compostos de fórmula I são úteis como ativadores de TLR7.

A invenção também fornece composições farmacêuticas contendo uma quantidade eficaz de composto de fórmula I.

Além disso, métodos de sinterização de compostos de fórmula I são descritos.

Descrição das Figuras

A figura 1 mostra o efeito de cloroquina sobre indução de citocina de agonistas de TLR em células PCIR-I. A expressão de mRNA IL8 foi medida com PCR de TaqMan após 16 horas de incubação de células com H2006, LPS ou Resiquimod apenas e em incubação com cloroquina.

A figura 2 mostra a cascata de análise de agonista de TLR.

A figura 3 mostra a indução de mRNA de citocina em hPBMC tratado com 3-{acetil[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-1-il)butil]amino}-2,5- anidro-1,3,4-trideoxipentitol (TLR ago 1, exemplo III).

A figura 4 mostra estudos com compostos de referência no modelo de metástase de pulmão de Renca (Leja A, Hofmann HP, Maier T, Dra-

che D, Grebe C, Fischer S, Gimmnich P, Sanders K, Gekeler V. Metastasis of murine Renca kidney cancer cells to the lungs of Balb/c mice is strongly suppressed by TLR9 or TLR7 agonists. Abstract 3552, Proc Am Cancer Res 48, 2007), TOG = 7-tia-8-oxoguanosina; IMDZQ = derivado de imidazoquinolina). Em particular, os camundongos Balb/c fêmeas (n=10) foram tratados durante 4 dias consecutivos iniciando 1 dia ou 8 dias após a injeção de célula tumoral LacZ Renca. Os compostos (moléculas pequenas (SMOLs)) foram aplicados em 20 % de PEG, ODNs em 0,9 % de NaCl como indicado. Os pulmões foram excisados 25 dias após a injeção de célula tumoral (veja figura 4A).

Além disso, camundongos Balb/c fêmeas (n=5) foram tratados durante 4 dias consecutivos como indicado. Os compostos (SMOLs) foram aplicados em 20 % de PEG, ODNs em 0,9 % de NaCl. Em 4 dias de tratamento, o sangue foi coletado por meio do plexo orbital e os baços foram excisados. Subsequentemente, o mRNA foi isolado para análise de expressão por meio de qPCR. Os dados foram normalizados para controle de veículo (a média fixada em 1). A avaliação estatística foi realizada por meio de teste de Mann-Whitney (veja Figura 4B).

A figura 5 mostra estudos similares à figura 4, entretanto, realizados com 3-{acetil[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]amino)-2,5-anidro-1,3,4-trideoxipentitol (TLR ago 1, exemplo III) e N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]-N-(1,1-dioxidotetra-hidro-3-tienil)acetamida (TLR ago 2, exemplo I) no modelo de metástase de pulmão de Renca.

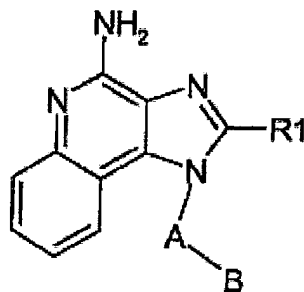
25 **Descrição detalhada da Invenção:**

Descobriu-se que os derivados de imidazoquinolinas, que são descritos com maiores detalhes abaixo, são ativadores eficazes de TLR7 e têm propriedades surpreendentes e particularmente vantajosas.

Além disso, e com base nos antecedentes, descobriu-se também, que certos solvatos, sais, N-óxidos ou estereoisômeros farmacologicamente aceitáveis, destes derivados de imidazoquinolinas, ou combinações dos mesmos, têm propriedades surpreendentes e particularmente vantajo-

sas.

A presente invenção fornece compostos de fórmula I:



(I)

em que

R_1 é selecionado do grupo consistindo em:

5 -H, alquila, alquinila, arila, alcóxi, heterociclila e heteroarila, em que alquila, alquinila, arila, alcóxi, heterociclila ou heteroarila pode ser opcionalmente substituída por um ou mais grupos, que são, por exemplo, selecionados do grupo consistindo em: -H, -OH, halogênio, -CO-N(R₄)₂, -N(R₄)₂, -CO-C₁₋₁₀ alquila, -CO-O-C₁₋₁₀ alquila, -N₃, arila opcionalmente substituída, 10 heterociclila, ou -CO-arila; cada R₄ é independentemente selecionado do grupo consistindo em:

-H, -C₁₋₁₀ alquila, -C₁₋₁₀ alquil-arila, arila; A é C₁-C₆ alquila; B é -N(R₂)(R₃); R₂ é hidrogênio ou -(CO)-R₅;

15 R₅ é selecionado do grupo consistindo em: alquila, alquinila, arila, heterociclila e heteroarila, cada da qual pode ser opcionalmente substituída por um ou mais grupos, que são, por exemplo, selecionados do grupo consistindo em:

20 -H, -OH, halogênio, -CN, -NO₂, -COOH, -SH, -CO-C₁₋₆ alquila, -CO-O-C₁₋₆ alquila, -N₃, arila opcionalmente substituída, heterociclila, -CO-arila ou -CO-heterociclila; R₃ é selecionado do grupo consistindo em:

25 -H, alquila, alquenila, arila, heteroarila, cicloalquila e heterociclila, em que alquila, alquenila, arila, heteroarila, cicloalquila, ou heterociclila pode ser não substituída ou substituída por um ou mais substituintes, que são, por exemplo, selecionados do grupo consistindo em: -H, alquila, alquenila, alcóxi, halogênio, -OH, -N₃, trifluorometila, -alquil-arila, -O-alquil-arila, -CO-arila,

arila, heterociclila, heteroarila, -CO-heteroarila, -CO-arila substituída, -CO-heteroarila substituída, -CO-O-alquila, -CO-N-alquila, -CO-N-arila; ou solvatos, sais, N-óxidos farmacologicamente aceitáveis ou estereoisômeros dos mesmos, ou combinações dos mesmos.

5 Como usados aqui, os termos "alquila", "alquenila", "alquinila" e o prefixo "alqu" são inclusive tanto de grupos de cadeia linear e cadeia ramificada quanto de grupos cíclicos, isto é, cicloalquila e cicloalquenila. A menos que de outro modo especificado, esses grupos contêm de 1 a 20 átomos de carbono, com grupos alquenila e alquinila contendo de 2 a 20 átomos de carbono. Os grupos preferidos têm um total de até 10 átomos de carbono. Os grupos cíclicos podem ser monocíclicos ou policíclicos e preferivelmente têm de 3 a 10 átomos de carbono no anel. Os grupos cíclicos exemplares incluem ciclopropila, ciclopentila, ciclo-hexila e adamantila.

15 Em particular, o termo "alquila" refere-se a um radical de alquila de cadeia linear ou ramificada tendo 1 a 4 átomos de carbono. Os exemplos incluem metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila. A alquila substituída é como acima definido.

20 Além disso, o termo "alquinila" refere-se a um grupo alquila tendo pelo menos dois átomos de carbono e incluindo uma ligação tripla de carbono-carbono. Alquinila substituída é como acima definido.

Igualmente, "alquenila" refere-se a um grupo alquila tendo pelo menos dois átomos de carbono e incluindo uma ligação dupla de carbono-carbono.

25 Além disso, o termo "alcóxi" refere-se a um grupo alquila sendo ligado por meio de um átomo de oxigênio.

30 O termo "arila" como usado aqui inclui anéis aromáticos carbocíclicos ou sistemas de anel. Os exemplos de grupos de arila incluem fenila, naftila, bifenila, fluorenila e indenila. Em particular, o termo "arila" refere-se a fenila ou naftaleno. Em uma modalidade preferida, arila é fenila. A arila substituída é como acima definido.

O termo "heteroarila" inclui anéis aromáticos ou sistemas de anel que contêm pelo menos um heteroátomo de anel (por exemplo, O, S, N). Em

particular, os grupos de heteroarila exemplares incluem furila, tienila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, isoxazolila, oxazolila, tiazolila, isotiazolila, oxadiazolila, oxatriazolila, tiadiazolila, piridila, piridazinila, pirimidinila, benzofuranila, isobenzofuranila, tionaftenila, isotionaftenila, indolila, isoindolila, indazolila, benzisoxazolila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, purinila, benzopiranila, quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, quinazolinila, naftiridinila, e benzoxazinila, que em cada caso é não substituída ou pode opcionalmente ser substituída em um ou mais lugares.

Heteroarila substituída é substituída, por exemplo, por um ou mais de halogênio, hidroxila, arila, alquila, aralquila, alcóxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, ou combinações dos mesmos.

Como usado aqui, o termo "heterociclila" refere-se a anéis não aromáticos ou sistemas de anéis mono- ou bicíclicos que contêm pelo menos um heteroátomo de anel (por exemplo, preferivelmente selecionado de O, SO_x ou N, em que x = 0, 1 ou 2). Os grupos heterocíclicos exemplares incluem pirrolidinila, tetra-hidrofuranila, morfolinila, tiomorfolinila, piperidinila, piperazinila, tiazolidinila, imidazolidinila, tetra-hidropiranila, azabicyclooctanila, tal como 1-azabicyclo[2,2,2]-octanila, 1-oxo e dioxo-tetra-hidrotiofenila ou ciclopentilsulfonila, bem como formas benzocondensadas e/ou n-óxidos dos mesmos, que em cada caso são não substituídos ou podem opcionalmente ser substituídos em um ou mais lugares. A heterociclila substituída é, por exemplo, substituída por um ou mais de halogênio, hidroxila, arila, alquila, aralquila, alcóxi, carbóxi, ciano, trifluorometila, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, ou combinações dos mesmos.

Deve ser entendido que a invenção cobre todas as combinações de grupos substituintes referidos aqui anteriormente. Em particular, a invenção cobre todas as combinações de grupos preferidos descritos aqui anteriormente.

Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de acordo com a invenção incluem todos os sais de adição de ácido inorgânicos e orgânicos e sais com bases, especialmente todos os sais de adição de ácido

inorgânicos e orgânicos farmacologicamente aceitáveis e sais com bases, particularmente todos os sais de adição de ácido inorgânicos e orgânicos farmacologicamente aceitáveis e sais com bases costumeiramente usadas na farmácia.

5 Os exemplos de sais de adição de ácido incluem, porém não são limitados a, cloridratos, bromidratos, fosfatos, nitratos, sulfatos, acetatos, citratos, D-gliconatos, benzoatos, 2-(4-hidroxibenzoil)benzoatos, butiratos, sulfossalicilatos, maleatos, lauratos, malatos, fumaratos, succinatos, oxalatos, tartaratos, estearatos, toluenossulfonatos, metanossulfonatos, 3-hidróxi-2-
10 naftoatos e trifluoroacetatos.

Os exemplos de sais com bases incluem, porém não são limitados a, sais de lítio, sódio, potássio, cálcio, alumínio, magnésio, titânio, amônio, meglumina e guanidínio. Destes, sais de sódio e amônio são preferidos.

Os sais incluem sais insolúveis em água e, particularmente, so-
15 lúveis em água.

Os compostos da invenção e os sais dos mesmos podem conter, por exemplo, quando isolados na forma cristalina, variando as quantidades de solventes. São incluídos no escopo da invenção, portanto, todos os solvatos dos compostos de fórmula (I) e os sais dos mesmos. Os hidratos são um
20 exemplo preferido de referidos solvatos.

Os N-óxidos dos compostos de acordo com a invenção e os sais dos mesmos incluem compostos, em que um átomo de nitrogênio de uma porção de substituinte é oxidado.

Em certas modalidades, os compostos de acordo com a inven-
25 ção e os sais dos mesmos podem incluir estereoisômeros. Cada dos centros estereogênicos presentes em referidos estereoisômeros podem ter a configuração absoluta R ou a configuração absoluta S (de acordo com as normas de Cahn, Ingold e Prelog). Todos os tais estereoisômeros e os sais dos mesmos são parte da invenção. A invenção também inclui todas as misturas
30 dos estereoisômeros acima mencionados independente da relação, incluindo os racematos.

Compostos da invenção e sais dos mesmos contendo uma liga-

ção dupla podem existir como isômeros E e isômeros Z. Ambos os referidos isômeros são incluídos na invenção. O isômero Z é o isômero geométrico em que os átomos de carbono conectados pela ligação dupla, cada qual tem dois grupos de classificação mais elevadas no mesmo lado da ligação dupla.

- 5 O isômero E é o isômero geométrico em que os átomos de carbono conectados pela ligação dupla, cada qual tem dois grupos de classificação mais elevada nos lados opostos da ligação dupla.

Alguns dos compostos e sais de acordo com a invenção podem existir em diferentes formas cristalinas (polimorfos) que estão incluídos no escopo da invenção.

Além disso, os derivados dos compostos de fórmula (I) e os sais dos mesmos que são convertidos em composto (I) ou um sal dos mesmos em um sistema biológico (bioprecusores ou profármacos) são cobertos pela invenção. O referido sistema biológico é, por exemplo, um organismo de mamífero, particularmente um paciente humano. O bioprecursor é, por exemplo, convertido no composto de fórmula (I) ou em um sal dos mesmos por um processo metabólico.

De acordo com uma modalidade preferida da presente invenção, os compostos de fórmula I em que R_1 é -H, alquila, arila opcionalmente substituída, heterociclila, ou heteroarila opcionalmente substituída; R_2 é -(CO)- R_5 , em que R_5 é alquila, arila, ou heteroarila, e R_3 é -H, ou alquila, são excluídos da presente invenção.

Em outra modalidade preferida, a presente invenção refere-se a um composto de fórmula Ia, que é um composto de fórmula I como definido acima, em que R_2 é hidrogênio.

Em outra modalidade preferida, a presente invenção refere-se a um composto de fórmula Ib, que é um composto de fórmula I como definido acima, em que R_2 é -(CO)- R_5 ;

e R_3 é selecionado de grupos consistindo em: alquenila, arila, heteroarila, cicloalquila e heterociclila, cada da qual pode ser não substituída ou substituída por um ou mais substituintes.

Em outra modalidade preferida, a presente invenção refere-se a

um composto de fórmula Ic, que é um composto de fórmula I como definido acima, em que R₁ é alquinila ou alcóxi; e R₂ é -(CO)-R₅.

Em uma modalidade preferida do composto de fórmula I, incluindo os compostos de fórmulas Ia, Ib e Ic, de acordo com a presente invenção,
5 R₃ é heterociclila, que pode ser não substituída ou substituída por um ou mais substituintes, como definido acima.

Em outra modalidade preferida do composto de fórmula I, incluindo os compostos de fórmulas Ia, Ib e Ic, R₁ é alquila, mais preferivelmente etila.

10 Em outra modalidade preferida do composto de fórmula I, incluindo os compostos de fórmulas Ia, Ib e Ic, R₅ é alquila, mais preferivelmente metila.

Em outra modalidade preferida do composto de fórmula I, incluindo os compostos de fórmulas Ia, Ib e Ic, R₃ é heterociclila, que pode ser
15 não substituída ou substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em: hidrogênio, alquila, alquenila, halogênio, ou -OH.

Em outra modalidade preferida do composto de fórmula I, incluindo os compostos de fórmulas Ia, Ib e Ic, A is C₂₋₄ alquila, mais preferivelmente C₄ alquila.

20 Outra modalidade preferida dos compostos de acordo com a presente invenção refere-se a compostos de fórmula I selecionados de:

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

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

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

N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]-N-(1-benzil-2-metil-1-oxidopirrolidin-3-il)acetamida,

30 2-etil-1-[4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)butil]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina,

1-[4-(1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilamino)butil]-2-etil-1H-imidazo[4,5-

c]quinolin-4-amina ou

1-{4-[(1,1-dióxido-3,4-di-hidro-2H-tiocromen-4-il)amino]butil}-2-
etil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amina

ou solvatos, sais, N-óxidos farmaceuticamente aceitáveis ou es-
5 tereoisômeros dos mesmos, ou combinações dos mesmos.

As composições farmacêuticas da invenção contêm uma quanti-
dade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula I (incluindo fórmu-
las Ia, Ib e Ic) de acordo com a presente invenção em combinação com um
veículo farmaceuticamente aceitável.

10 O termo "quantidade terapêuticamente eficaz" significa uma
quantidade do composto suficiente para induzir um efeito terapêutico, tal
como ativação de TLR7. Isto pode causar indução de citocina, atividade anti-
tumor e/ou atividade antiviral. Mesmo que a quantidade exata de composto
ativo usada em uma composição farmacêutica da invenção variar de acordo
15 com fatores conhecidos por aqueles versados na técnica, tal como a nature-
za física e química do composto bem como a natureza do veículo e o regime
de dosagem pretendido, antecipa-se que as composições da invenção con-
terão ingrediente ativo suficiente para fornecer uma dose de cerca de 100
ng/kg a cerca de 50 mg/kg, preferivelmente de cerca de 10 µg/kg a cerca de
20 5 mg/kg, do composto ao paciente.

Quaisquer das formas de dosagem convencionais podem ser
usadas, tal como comprimidos, losangos, formulações parenterais, xaropes,
cremes, unguentos, formulações de aerossol, emplastos transdérmicos,
emplastos transmucosos e similares.

25 Os compostos da invenção podem ser administrados como o
agente terapêutico único em um regime de tratamento, ou podem ser admi-
nistrados em combinação com um outro ou com outros agentes ativos, inclu-
indo agentes anticâncer adicionais, modificadores de resposta imune, antivi-
rais, antibióticos, e similares.

30 A invenção, além disso, refere-se a composições farmacêuticas
que compreendem pelo menos um dos compostos e sais farmaceuticamente
aceitáveis de acordo com a invenção junto com pelo menos um auxiliar far-

maceuticamente aceitável.

Preferivelmente, as composições farmacêuticas compreendem um ou dois dos compostos e sais farmacêuticamente aceitáveis de acordo com invenção. Mais preferivelmente, as composições farmacêuticas com-
5 preendem um dos compostos e sais farmacêuticamente aceitáveis de acordo com invenção.

Em uma modalidade particularmente preferida da invenção, as composições farmacêuticas compreendem um composto dos exemplos de acordo com a invenção junto com pelo menos um auxiliar farmacêuticamen-
10 te aceitável.

As composições farmacêuticas podem conter pelo menos um dos compostos e sais farmacêuticamente aceitáveis de acordo com a invenção (referido aqui a seguir como "o composto ativo") em uma quantidade total de 0,1 a 99,9 % em peso, preferivelmente 5 a 95 % em peso, mais pre-
15 ferivelmente 20 a 80 % em peso.

Como auxiliares farmacêuticamente aceitáveis, qualquer auxiliar conhecido como sendo adequado para preparar composições farmacêuticas pode ser usado. Os exemplos destes incluem, porém não são limitados a, solventes, excipientes, dispersantes, emulsificantes, solubilizantes, formado-
20 res de gel, bases de unguento, antioxidantes, conservantes, estabilizadores, veículoss, enchimentos, aglutinantes, espessantes, agentes de complexação, agentes de desintegração, tampões, promotores de permeação, polímeros, lubrificantes, agentes de revestimento, propelentes, agentes de ajuste de tonicidade, tensoativos, corantes, flavorizantes, adoçantes e tinturas. Em
25 particular, auxiliaries de um tipo apropriado à formulação desejada e o modo desejado de administração são usados.

As composições farmacêuticas podem ser formuladas, por exemplo, em comprimidos, comprimidos revestidos (drágeas), pílulas, selos, cápsulas (capselas), grânulos, pós, supositórios, soluções (por exemplo, so-
30 luções estéreis), emulsões, suspensões, unguentos, cremes, loções, pastas, óleos, géis, *sprays* e emplastros (por exemplo, sistemas transdérmicos terapêuticos). Adicionalmente, as composições farmacêuticas podem ser prepa-

radas como, por exemplo, sistemas de liberação de lipossomas, sistemas em que o composto ativo é acoplado aos anticorpos monoclonais e sistemas em que o composto ativo é acoplado a polímeros (por exemplo, polímeros solúveis ou biodegradáveis).

5 As composições farmacêuticas compreendem o composto ativo e pelo menos um auxiliar pode ser fabricado de maneira conhecida por uma pessoa versada na técnica, por exemplo, dissolvendo, misturando, granulando, misturando para drágea, preparar em pó, emulsificando, encapsulando, pinçando ou liofilizando processos.

10 A formulação selecionada depende entre outros da via de administração da composição farmacêutica. As composições farmacêuticas da invenção podem ser administradas por qualquer via adequada, por exemplo, pela via oral, sublingual, bucal, intravenosa, intra-arterial, intramuscular, subcutânea, intracutânea, tópica, transdérmica, intranasal, intraocular, intraperitoneal, intraesternal, intracoronária, transuretral, via retal ou vaginal, por inalação ou por insuflação. A administração oral é preferida.

 Comprimidos, comprimidos revestidos (drágeas), pílulas, selos, cápsulas (capselas), grânulos, soluções, emulsões e suspensões são, por exemplo, adequados para administração oral. Em particular, referidas formulações podem ser adaptadas para representar, por exemplo, uma forma entérica, uma forma de liberação imediata, uma forma de liberação retardada, uma forma de liberação de dose repetida, uma forma de liberação prolongada ou uma forma de liberação sustentada. Referidas formas podem ser obtidas, por exemplo, revestindo-se comprimidos, dissolvendo-se comprimidos
20 em vários compartimentos separados por camadas desintegrantes sob condições diferentes (por exemplo, condições de pH) ou acoplando-se o composto ativo a um polímero biodegradável.

 A administração por inalação é preferivelmente feita usando um aerossol. O aerossol é uma dispersão líquido-gasosa, uma dispersão sólido-gasosa ou uma dispersão líquido/sólido-gasosa misturada.
30

 O aerossol pode ser gerado por meio de dispositivos de produção de aerossol tais como inaladores de pó seco (DPIs), inaladores com do-

símetro pressurizado (PMDIs) e nebulizadores. Dependendo da espécie do composto ativo a ser administrado, o dispositivo de produção de aerossol pode conter o composto ativo na forma de um pó, uma solução ou uma dispersão. O pó pode conter, por exemplo, um ou mais dos seguintes auxiliari-

5 es: veículos, estabilizadores e enchimentos. A solução pode conter além do solvente, por exemplo, um ou mais dos seguintes auxiliares: propelentes, solubilizantes (cossolventes), tensoativos, estabilizadores, tampões, agentes de ajuste de tonicidade, conservantes e flavorizantes. A dispersão pode conter além do dispersante, por exemplo, um ou mais dos seguintes auxiliares:

10 propelentes, tensoativos, estabilizadores, tampões, conservantes e flavorizantes. Exemplos de veículos incluem, porém não são limitados a, sacarídeos, por exemplo, lactose e glicose. Exemplos de propelentes incluem, porém não são limitados a, fluoro-hidrocarbonetos, por exemplo, 1,1,1,2-tetrafluoroetano e 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano.

15 O tamanho de partícula das partículas de aerossol (partículas sólidas, líquidas ou sólidas/líquidas) é preferivelmente menor do que 100 μm , mais preferivelmente ela é na faixa de 0,5 a 10 μm , em particular, na faixa de 2 a 6 μm (valor de ID50, medido por difração de laser).

Os dispositivos de produção de aerossol específicos que podem ser usados para administração inalada incluem, porém não são limitados a,

20 inaladores Ciclohaler®, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler®, Autohaler®, Turbohaler®, Novolizer®, Easyhaler®, Aerolizer®, Jethaler®, Diskus®, Ultrahaler® e Mystic®. Os dispositivos de produção de aerossol podem ser combinados com espaçadores ou dilatadores, por exemplo, Aerochamber®,

25 Nebulator®, Volumatic® e Rondo®, para melhorar a eficiência de inalação.

Em caso de administração tópica, as formulações farmacêuticas adequadas são, por exemplo, unguentos, cremes, loções, pastas, géis, pós, soluções, emulsões, suspensões, óleos, sprays e emplastos (por exemplo, sistemas transdérmicos terapêuticos).

30 Para modos parenterais de administração tais como, por exemplo, administração intravenosa, intra-arterial, intramuscular, subcutânea, intracutânea, intraperitoneal e intraesternal, preferivelmente soluções (por e-

xemplo, soluções estéreis, soluções isotônicas) são usadas. Elas são preferivelmente administradas por técnicas de injeção ou infusão.

Em caso de administração intranasal, por exemplo, sprays e soluções a serem aplicadas em forma de gota são formulações preferidas.

5 Para administração intraocular, as soluções a serem aplicadas em forma de gota, géis e unguentos são formulações exemplificadas.

Geralmente, as composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser administradas tal que a dose do composto ativo seja na faixa habitual para ativadores de TLR7. Em particular, a dose na faixa de
10 0,01 a 4000 mg, preferivelmente 0,1 mg a 2000 mg, mais preferivelmente 0,5 mg a 1000 mg e mais preferivelmente 1 mg a 500 mg, do composto ativo por dia é preferida para um paciente adulto mediano tendo um peso corporal de 70 kg. Neste aspecto, deve ser observado que a dose é dependente, por exemplo, do composto específico usado, das espécies tratadas, idade, peso
15 corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente tratado, modo e tempo de administração, taxa de excreção, gravidade da doença a ser tratada e combinação de fármaco.

A composição farmacêutica pode ser administrada em uma dose única por dia ou em múltiplas subdoses, por exemplo, 2 a 4 doses por dia.
20 Uma unidade de dose única da composição farmacêutica pode conter, por exemplo, de 0,01 mg a 4000 mg, preferivelmente 0,1 mg a 2000 mg, mais preferivelmente 0,5 a 1000 mg, mais preferivelmente 1 a 500 mg, do composto ativo. Além disso, uma composição farmacêutica pode ser adaptada à administração semanal, mensal, ou ainda mais raro, por exemplo usando-se
25 um implante, por exemplo, um implante subcutâneo ou intramuscular, usando-se o composto ativo em forma de um sal ligeiramente solúvel ou usando-se o composto ativo acoplado a um polímero.

Mostrou-se que compostos da invenção ativam TLR7 em experimentos realizados de acordo com testes apresentados abaixo. Os compostos da presente invenção são úteis como agentes anticâncer para cânceres
30 que são responsivos à ativação de TLR7.

Os cânceres ilustrativos incluem, porém não são limitados a,

câncer de mama, vesícula biliar, ósseo, cérebro, sistema nervoso central e periférico, cólon, glândulas endócrinas, esôfago, endométrico, células germinativas, cabeça e pescoço, rim, fígado, pulmão, laringe e hipofaringe, mesotelioma, sarcoma, ovário, pâncreas, próstata, reto, renal, intestino pequeno, tecido mole, testículos, estômago, pele, uretra, vagina e vulva; cânceres herdados, retinoblastoma e tumor de Wilms; leucemia, linfoma, doença de não-Hodgkin, leucemia mielóide aguda e crônica, leucemia linfoblástica aguda, doença de Hodgkin, mieloma múltiplo e linfoma de célula T; síndrome mielodisplástica, neoplasia de célula de plasma, síndromes paraneoplásticas, cânceres de sítios primários não conhecidos e malignidades relacionadas à AIDS.

Preferivelmente, os agonistas de TLR7 podem ser usados para tratar os cânceres da pele ou rim. A sensibilidade de um determinado câncer à ativação de TLR7 pode ser avaliada por, porém não limitada à medição de um decréscimo em carga primária ou metastática (regressão menor, parcial ou completa), alterações no hemograma, hormônio alterado ou concentrações de citocina no sangue, inibição de outro aumento de carga de tumor, estabilização da doença no paciente, avaliação de biomarcadores ou marcadores substitutos relevantes para a doença, sobrevivência global prolongada de um paciente, tempo prolongado para progressão da doença de um paciente, sobrevivência livre de progressão prolongada de um paciente, sobrevivência livre de doença prolongada de um paciente, qualidade melhorada de vida de um paciente, ou modulação da comorbidez da doença (por exemplo, porém não limitada a dor, caquexia, mobilização, hospitalização, hemograma alterado, perda de peso, cicatrização de ferida, febre).

Os compostos de acordo com a presente invenção podem também ser úteis como modificadores de resposta imune que podem modular a resposta imune em diversos modos diferentes, tornando eles úteis no tratamento de uma variedade de distúrbios.

As citocinas que podem ser induzidas pela administração de compostos de acordo com a invenção geralmente incluem interferon (IFN) e/ou fator- α de necrose de tumoral (TNF- α) bem como certas interleucinas

(IL). As citocinas das quais a biossíntese pode ser induzida por compostos da invenção incluem IFN- α , TNF- α , IL-1, 6, 10 e 12, e uma variedade de outras citocinas. Entre os efeitos, as citocinas inibem a produção de vírus e crescimento de célula tumoral, tornando os compostos úteis no tratamento de tumores e doenças virais.

Além disso, para a capacidade induzir à produção de citocinas, os compostos da invenção afetam outros aspectos da resposta imune inata. Por exemplo, a atividade de célula exterminadora natural pode ser estimulada, um efeito que pode ser devido à indução de citocina. Os compostos podem também ativar os macrófagos, que sucessivamente estimulam a secreção de óxido nítrico e a produção de citocinas adicionais. Além disso, os compostos podem causar proliferação e diferenciação de linfócitos B.

Os compostos da invenção podem também ter um efeito sobre a resposta imune adquirida. Por exemplo, ao mesmo tempo que não se destinam a ser ligados por qualquer teoria particular, não se acredita que tenham qualquer efeito direto sobre as células T ou indução direta de citocinas de célula T, porém a produção da citocina IFN- γ de tipo 1 auxiliar T (Th 1) é induzida indiretamente e a produção das citocinas IL-4, IL-5 and IL- 13 de tipo 2 auxiliar (Th2) é inibida sob administração dos compostos. Esta atividade significa que os compostos são úteis no tratamento de doenças onde a super-regulação da resposta a Th1 e/ou sub-regulação da resposta a Th2 é desejada. Em vista da capacidade de certos compostos de fórmula I de inibir a resposta imune a Th2, espera-se que os compostos sejam úteis no tratamento de condições que são associadas com superestimulação de uma resposta a Th2 tal como doenças atópicas, por exemplo, dermatite atópica; asma; alergia; rinite alérgica; lúpus eritematoso sistêmico; como um adjuvante de vacina para imunidade mediada por célula; e possivelmente como um tratamento para doenças fúngicas recorrentes, periodontite e clamídia.

Os efeitos de modificação de resposta imune dos compostos os tornam úteis no tratamento de uma ampla variedade de condições. Por causa de sua capacidade de induzir à produção de citocinas tais como IFN- α e/ou TNF- α , e IL- 12, os compostos são particularmente úteis no tratamento

de doenças virais e tumores. Esta atividade de imunomodulação sugere que os compostos da invenção são úteis no tratamento de doenças tais como, porém não limitadas às doenças virais incluindo verrugas genitais; verrugas comuns; verrugas plantares; Hepatite B; Hepatite C; Herpes Simples do Tipo I e Tipo II; molusco contagioso; HIV; CMV; VZV; neoplasias intraepiteliais tal como neoplasia intraepitelial cervical; papilomavírus humano (HPV) e neoplasias associadas; doenças fúngicas, por exemplo, *Cândida*, *aspergillus*, e meningite criptocócica; doenças neoplásicas, por exemplo, carcinoma de célula basal, leucemia de célula capilar, sarcoma de Kaposi, carcinoma de célula renal, carcinoma de célula escamosa, leucemia mielogenosa, mieloma múltiplo, melanoma, linfoma de não-Hodgkin, linfoma de célula T cutânea, e outros cânceres; doenças parasíticas, por exemplo, *Pneumocystis carinii*, criptosporidiose, histoplasmose, toxoplasmose, infecção por tripanossoma, e leishmaniose; e infecções bacterianas, por exemplo, tuberculose, e *mycobacterium avium*. Doenças ou condições adicionais que podem ser tratadas usando os compostos da invenção incluem eczema; eosinofilia; trombocitemia essencial; lepra; esclerose múltipla; síndrome de Ommen; lúpus discóide; doença de Bowen; *papulose Bowenóide*; e para realçar ou estimular a cicatrização de feridas, incluindo feridas crônicas.

Consequentemente, a invenção fornece um método de ativação de TLR7 em um animal, especialmente um mamífero, preferivelmente um ser humano que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ao animal. Uma quantidade eficaz de um composto variará de acordo com os fatores conhecidos na técnica, porém é esperada ser uma dose de cerca de 100 ng/kg a cerca de 60 mg/kg, preferivelmente cerca de 10 µg/kg a cerca de 30 mg/kg, mais preferivelmente cerca de 10 µg/kg a cerca de 5 mg/kg.

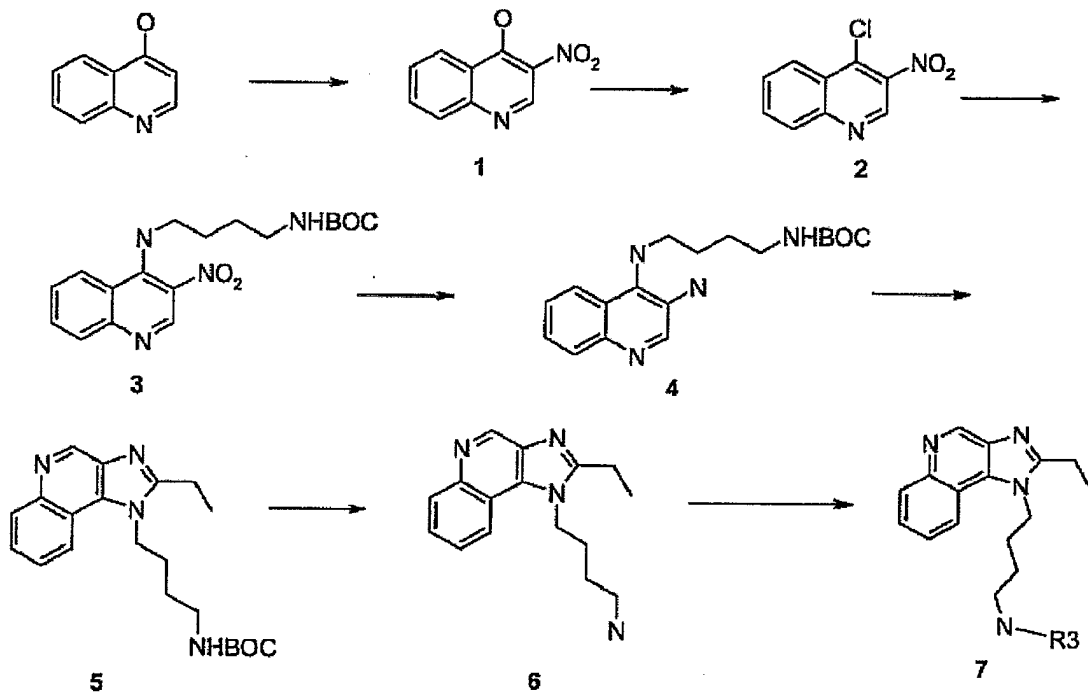
A invenção também fornece um método de tratamento de infecção viral em um animal que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ao animal. Uma quantidade eficaz para tratar ou inibir uma infecção viral que causará uma redução em uma ou mais das manifestações de infecção viral, tais como lesões virais, cargas virais, taxa

de produção de vírus, e mortalidade em relação aos animais de controle não tratados. A quantidade precisa variará de acordo com fatores conhecidos na técnica, porém é esperada ser uma dose como acima indicado com respeito à ativação de TLR7, ou uma dose de cerca de 100 ng/kg a cerca de 50 mg/kg, preferivelmente cerca de 10 µg/kg a cerca de 5 mg/kg.

Uma quantidade eficaz para tratar uma condição neoplásica é uma quantidade que causará uma redução no tamanho de tumor ou no número de focos de tumor. Novamente, a quantidade precisa variará de acordo com os fatores conhecidos na técnica, porém é esperada ser uma dose como acima indicado com respeito à ativação de TLR7, ou uma dose de cerca de 100 mg/kg a cerca de 50 mg/kg, preferivelmente cerca de 10 mg/kg a cerca de 5 mg/kg.

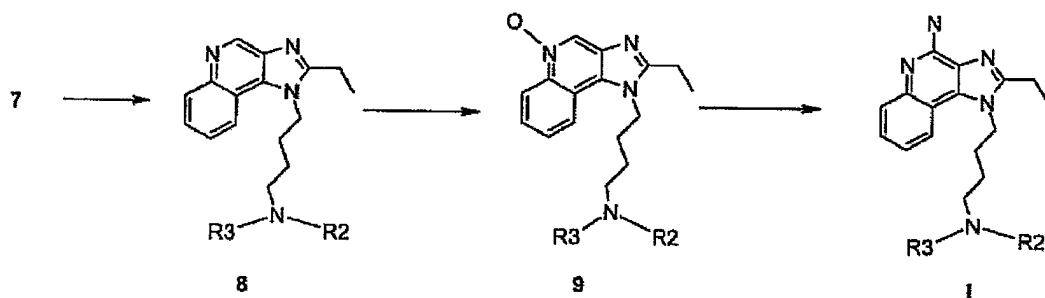
Os compostos de acordo com a invenção podem ser preparados, por exemplo, como descrito como segue e de acordo com as seguintes etapas de reação especificadas, ou, particularmente, de uma maneira como descrito por meio de exemplo nos seguintes exemplos.

Como mostrado no esquema de reação A, um composto de fórmula 7 em que R_3 tendo o significado como definido acima pode ser obtido pelo tratamento quinolin-4-ol como ácido nítrico para fornecer seu derivado de nitro de fórmula 1 que é também reagido com oxiclreto fosforoso na presença de N,N-dimetil formaldeído para produzir 4-cloro-3-nitroquinolina de fórmula 2. O composto de fórmula 2 na reação com terc-butil éster de ácido (4-amino-butil)-carbâmico resultou no composto de fórmula 4 que é em seguida reagido com trietilortopropionato na presença de tolueno para fornecer composto de fórmula 5. Terc-butil éster de ácido [4-(2-etil-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-butil]-carbâmico de fórmula 5 é em seguida desprotegido para fornecer 4-(2-etil-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-butilamina de fórmula 6. Um composto de fórmula 6 é em seguida tratado com cetonas heterocíclicas adequadas para obter um composto desejado de fórmula 7.



Esquema A

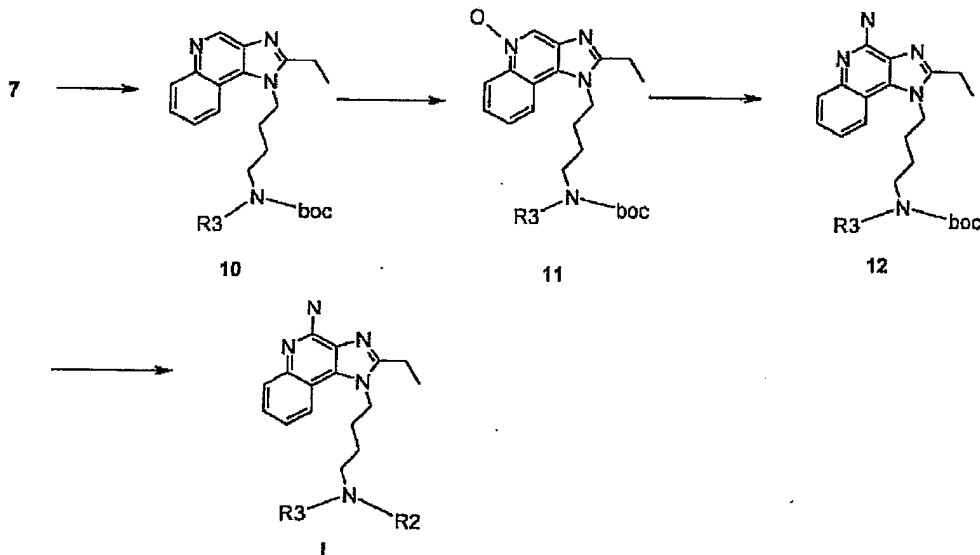
Como mostrado no esquema de reação B, o composto de fórmula I, em que R_2 é $-\text{CO}-R_5$ e todos os outros símbolos têm os significados como definido acima, pode ser obtido reagindo o composto de fórmula 7 com o anidrido ácido adequado de fórmula $R_5 -\text{CO}-\text{O}-\text{CO}-R_s$ para obter um composto de fórmula 8 que é em seguida tratado com ácido m-cloroperbenzoico para produzir seu derivado de N-óxido de fórmula 9. Um composto de fórmula 9 é também submetido à aminação usando solução de amônia aquosa (aq.) para obter o composto desejado de fórmula I.



10 Esquema B

Como mostrado no esquema de reação C, um composto de fórmula I, em que R_2 é hidrogênio e todos os símbolos têm os significados como definido acima, pode ser obtido reagindo o composto de fórmula 7 com di-terc-butil-dicarbonato para obter um composto de fórmula 10, que é em

seguida tratado com ácido m-cloroperbenzoico para produzir seu derivado de N-óxido de fórmula 11. O composto de fórmula 11 é em seguida também submetido à aminação usando amônia aquosa para obter um composto de fórmula 12 que é desprotegido usando condições acídicas para obter o composto desejado de fórmula I.



Esquema C

É conhecido pela pessoa versada na técnica que, existem diversos centros reativos em um composto de partida ou intermediário, pode ser necessário bloquear um ou mais centros reativos temporariamente por grupos protetores a fim de permitir a reação prosseguir especificamente no centro de reação desejado.

Os compostos de acordo com a invenção são isolados e purificados de maneira conhecida de per si, por exemplo, destilando o solvente em vácuo e recristalizando o resíduo obtido de um solvente adequado ou submetendo-o a um dos métodos de purificação habituais, tal como cromatografia de coluna em um material de suporte adequado.

Os sais dos compostos de fórmula (I) de acordo com a invenção podem ser obtidos dissolvendo o composto livre em um solvente adequado (por exemplo, uma cetona tal como acetona, metiletilcetona ou metilisobutilcetona, um éter tal como dietil éter, tetra-hidrofurano ou dioxano, um hidrocarboneto clorado tal como cloreto de metileno ou clorofórmio, ou um álcool alifático de baixo peso molecular tal como metanol, etanol ou isopropanol)

que contém o ácido ou base desejada, ou ao qual o ácido ou base desejada é em seguida adicionado. O ácido ou base pode ser empregado em uma preparação de sal, dependendo se um sal mono- ou polibásico ou base está envolvido e dependendo de que sal é desejado, em uma relação quantitativa equimolar ou uma diferença a partir desta. Os sais são obtidos por filtragem, reprecipitação, precipitação com um não-solvente para o sal ou por evaporação do solvente. Os sais obtidos podem ser convertidos nos compostos livres que, por sua vez, podem ser convertidos em sais. Desta maneira, os sais farmacologicamente inaceitáveis, que podem ser obtidos, por exemplo, como produto de processamento na fabricação em uma escala industrial, podem ser convertidos em sais farmacologicamente aceitáveis por processos conhecidos pela pessoa versada na técnica.

Os compostos de fórmula (I) de acordo com a invenção podem ser convertidos em seus N-óxidos, por exemplo, com o auxílio de peróxido de hidrogênio em metanol ou com o auxílio de ácido m-cloroperoxibenzoico em diclorometano. A pessoa versada na técnica está familiar com as condições de reação para realização da N-oxidação.

Os diastereômeros puros e enantiômeros puros dos compostos e sais de acordo com a invenção que estão presentes na forma de tais estereoisômeros podem ser obtidos, por exemplo, por síntese assimétrica, usando-se compostos de partida quirais na síntese e dividindo-se as misturas enantioméricas e diastereoméricas obtidas na síntese.

As misturas enantioméricas e diastereoméricas podem ser divididas nos enantiômeros puros e diastereômeros puros por métodos conhecidos por uma pessoa versada na técnica. Preferivelmente, as misturas diastereoméricas são separadas por cristalização, em particular, cristalização fracional, ou cromatografia. As misturas enantioméricas podem ser separadas, por exemplo, formando diastereômeros com um agente auxiliar quiral, resolvendo os diastereômeros obtidos e removendo o agente auxiliar quiral. Como agentes auxiliares quirais, por exemplo, ácidos quirais podem ser usados para separar bases enantioméricas e bases quirais podem ser usadas para separar ácidos enantioméricos por meio de formação de sais diastere-

oméricos. Além disso, derivados diastereoméricos tais como ésteres diastereoméricos podem ser formados de misturas enantioméricas de alcoóis ou misturas enantioméricas de ácidos, respectivamente, usando ácidos quirais ou alcoóis quirais, respectivamente, como agentes auxiliares quirais. Adicionalmente, complexos diastereoméricos ou clatratos diastereoméricos podem ser usados para separação de misturas enantioméricas. Alternativamente, as misturas enantioméricas podem ser divididas usando colunas de separação quirais em cromatografia. Outro método adequado para isolamento de enantiômeros é a separação enzimática.

10 Como será apreciado pelas pessoas versadas na técnica, a invenção não é limitada às modalidades particulares descritas aqui, porém cobre todas as modificações de referidas modalidades que estão incluídas no espírito e escopo da invenção como definido pelas reivindicações anexadas.

15 Os exemplos seguintes ilustram a invenção com maior detalhe, sem restringi-la. Outros compostos de acordo com invenção, dos quais a preparação não é explicitamente descrita, podem ser preparados de um modo análogo.

20 Os compostos que são mencionados nos exemplos e os sais dos mesmos representam modalidades preferidas da invenção.

Exemplos:

Preparação de 4-(2-etil-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-butilamina de fórmula 6

Etapa-1: 3-nitro-quinolina-4-ol

25 Uma mistura de quinolin-4-ol (1 equivalente) em ácido propiônico foi aquecida para 125°C com agitação. Ácido nítrico (2,2 equivalentes) foi adicionado gota a gota à solução agitada ao mesmo tempo em que mantendo a temperatura de mistura reacional a 125°C. A reação foi agitada a 125°C durante 15 minutos e resfriada para temperatura ambiente. A reação foi diluída com etanol e o sólido foi coletado por filtração a vácuo. O sólido foi lavado sucessivamente com etanol, água e etanol. O sólido amarelo resultante foi aquecido em etanol refluxante e filtrado por mistura quente para fornecer

30

3-nitro-quinolina-4-ol puro.

Etapa-II: 4-cloro-3-nitro-quinolina

Oxicloreto fosforoso (1,2 equivalente) foi adicionado lentamente à suspensão bem agitada de composto de fórmula 1 obtido na etapa I em
5 N,N-dimetilformamida. A mistura reacional foi também aquecida para 50°C com agitação durante 30 minutos. A solução resultante foi resfriada em temperatura ambiente e despejada em uma mistura de gelo/água. Um sólido foi coletado por filtração e secado para fornecer 4-cloro-3-nitro-quinolina.

Etapa-III: {4-[(3-nitroquinolin-4-il) amino]butil}carbamato de terc-butila

10 Um composto de fórmula 2 (1 equivalente) foi adicionado a uma solução de terc-butiléster de ácido (4-amino-butil)-carbâmico (1,2 equivalente) e trietilamina (1,5 equivalente) em etanol. A mistura reacional foi em seguida refluxada durante 15 minutos e em seguida diluída com água ao produto impuro precipitado, que foi separado por filtração. Solução de hidróxido
15 de amônio saturada foi adicionada ao filtrado e o sólido precipitado foi coletado por filtração a vácuo e secado para fornecer {4-[(3-nitroquinolin-4-il)amino] butil}carbamato de terc-butila de fórmula 3.

Etapa-IV: {4-[(3-aminoquinolin-4-il)amino]butil}carbamato de terc-butila

Uma suspensão de composto de fórmula 3 (1 equivalente), 5 %
20 de paládio em carbono (2 % em peso) e sulfato de magnésio em acetato de etila foi hidrogenada em um aparelho de parr em 3,51 kg/cm² (50 psi) de gás de hidrogênio durante 4 horas. A mistura reacional resultante foi em seguida filtrada e o filtrado foi concentrado em pressão reduzida para produzir sólido bruto, que em seguida purificou por cromatografia de coluna em sílica-gel
25 para fornecer {4-[(3-aminoquinolin-4-il) amino] butil} carbamato de terc-butila de fórmula 4.

Etapa-V: [4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]carbamato de terc-butila

A uma solução de composto de fórmula 4(1 equivalente) em tolueno foi adicionado trietilortopropionato (2 equivalentes) e a mistura reacional resultante foi aquecida a 80-90 °C durante 5 horas. A mistura reacional foi em seguida resfriada e o solvente foi evaporado para remover 50 % de

tolueno. A uma mistura reacional restante foi adicionada água gelada e o produto foi precipitado como sólido branco que foi em seguida separado por filtração a vácuo e secado para fornecer [4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]carbamato de terc-butila de fórmula 5.

5 Etapa- VI: 4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butan-1-amina

Uma solução de terc-butil éster de ácido [4-(2-etil-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-butil]-carbâmico de fórmula 5 obtido na etapa V em ácido trifluoroacético foi agitada a 40°C durante 4 horas.

10 A mistura reacional foi em seguida despejada em mistura de água gelada e extraída com clorofórmio.

A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il) butan-1-amina de fórmula 6.

15 Exemplo I: N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]-N-(1,1-dioxidotetra-hidro-3-tienil)acetamida

Etapa-I: N-[4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]tetra-hidrotiofen-3-amina.

20 A uma suspensão de 4-(2-etil-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-butilamina obtida na etapa VI em tetra-hidrofurano foram adicionados ácido acético (1 equivalente) e di-hidrotiofen-3-ona (1,1 equivalente). A mistura reacional resultante foi agitada durante 10 minutos. Triacetoxiboroidreto de sódio (2,2 equivalentes) foi adicionado à mistura reacional durante um período de 1 hora e a suspensão resultante foi em seguida agitada durante 4-5 horas. Reação foi em seguida extinta com metanol e concentrada até secu-
25 ra. A mistura reacional foi basificada usando solução de hidróxido de sódio aquosa e extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para produzir sólido pegajoso. O produto foi em seguida purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para fornecer [4-(2-etil-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-butil]-(tetraidro-
30 tiofen-3-il)-amina.

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

A uma solução de [4-(2-etil-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-butil]-
 (tetra-hidro-tiofen-3-il)-amina em diclorometano foram adicionados trietilami-
 5 na (1,5 equivalente) e anidrido acético (1,5 equivalente) e agitada em tempe-
 ratura ambiente durante 4 horas. A mistura reacional foi em seguida diluída
 com diclorometano e lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada.
 A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob
 pressão reduzida para fornecer N-[4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-
 10 il)butil]-N-(tetra-hidro-3-tienil)acetamida.

Etapa-III: N-(1,1-dioxidotetra-hidro-3-tienil)-N-[4-(2-etil-5-óxido-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]acetamida

A uma solução de N-[4-(2-etil-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-butil]-N-
 (tetra-hidrotiofen-3-il)-acetamida em clorofórmio foi adicionado ácido m-
 15 cloperbenzoico (4 equivalentes) e agitada em temperatura ambiente durante
 2 horas. A mistura reacional foi em seguida diluída com clorofórmio e lavada
 com solução de bicarbonato de sódio saturada. A camada orgânica foi seca-
 da sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para produzir
 massa pegajosa. O produto foi em seguida purificado usando cromatografia
 20 de coluna em sílica-gel para fornecer N-(1,1-dioxidotetra-hidro-3-tienil)-N-[4-
 (2-etil-5-óxido-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]acetamida.

Etapa-IV: N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]-N-(1,1-dioxidotetra-hidro-3-tienil)acetamida

A uma solução de (1,1-dioxo-tetra-hidro-1 lambda* 6 *-tiofen-3-il)-
 25 N-[4-(2-etil-5-óxi-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-butil]-acetamida em clorofórmio
 foi adicionado cloreto de p-tolueno sulfonila (1,2 equivalente) seguido por
 solução de hidróxido de amônio aquosa. A mistura reacional resultante foi
 agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi em
 seguida diluída com clorofórmio e lavada com solução de bicarbonato de
 30 sódio saturada. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e con-
 centrada sob pressão reduzida para produzir sólido pegajoso, que foi em
 seguida purificado usando cromatografia de coluna em sílica-gel para forne-

cer o composto do título.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,29(dd, 1H, $J=8,4$ & $J=3,0$ Hz), 8,21(dd, 1H, $J=8,4$ Hz, $J=3,0$ Hz), 7,65(m, 2H), 5,49(s, 2H)₃
4,58(t, 2H), 3,78(t, 2H), 3,3(t, 2H), 3,02(q, 2H), 2,34(d, 2H), 2,2(t, 1H), 2,1(s,
5 3H), 2,09(m, 2H), 1,9(m, 2H), 1,79(m, 2H), 1,55(t, 3H)

Os exemplos de 2 a 4 foram também preparados seguindo o procedimento de exemplo I.

Exemplo II: N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]-N-(1-metil-1-oxidopiperidin-4-il)acetamida

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,24(dd, 1H, $J=8,4$ & $J=3,0$ Hz), 8,19(dd, 1H, $J=8,4$ & $J=3,0$ Hz), 7,60(m, 2H), 5,60(s, 2H),
4,52(t, 2H), 3,75(t, 2H), 3,4(m, 1H), 3,2(m, 4H), 3,12(q, 2H), 2,16(s, 3H),
2,01(m, 2H), 1,99(m, 4H), 1,70(m, 2H), 1,51(t, 3H)

15 **Exemplo III: 3-{acetil[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil] amino}-2,5-anidro-1,3,4-trideoxipentitol**

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,35(dd, 1H, $J=8,4$ & $J=3,0$ Hz), 8,29(dd, 1H, $J=8,4$ & $J=3,0$ Hz), 7,63(m, 2H), 5,56(s, 2H),
4,50(t, 2H), 4,42(m, 1H), 3,70(t, 2H), 3,62(m, 1H), 3,35(t, 2H), 3,12(q, 2H),
2,15(s, 3H), 2,05(m, 2H), 1,92(d, 3H), 1,8(t, 2H), 1,70(m, 2H), 1,51(t, 3H)

20 **Exemplo IV: N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]-N-(1-benzil-2-metil-1-oxidopirrolidin-3-il)acetamida**

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,31(dd, 1H, $J=8,4$ & $J=3,0$ Hz),
8,15(dd, 1H, $J=8,4$ Hz, $J=3,0$ Hz), 7,62(m, 2H), 7,55(m, 5H), 5,59(s, 2H),
4,50(t, 2H), 3,71(t, 2H), 3,35(t, 2H), 3,23(s, 2H), 3,21(q, 2H), 2,19(d, 2H),
25 2,15(t, 1H), 2,10(s, 3H), 2,09(m, 2H), 1,9(m, 2H), 1,79(m, 2H), 1,55(t, 3H).

Exemplo V: 2-etil-1-[4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)butil]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

Etapa-I: N-[4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]tetra-hidro-2H-piran-4-amina

30 A uma suspensão de 4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butan-1-amina obtida na etapa VI de exemplo I em tetra-hidrofurano foram adicionados ácido acético (1 equivalente) e tetra-hidro-piran-4-ona (1,1 equi-

valente). A mistura reacional resultante foi agitada durante 10 minutos. Triacetoxiboroidreto de sódio (2,2 equivalentes) foi adicionado à mistura reacional durante um período de 1 hora e a suspensão resultante foi em seguida agitada durante 4-5 horas. A reação foi em seguida extinta com metanol e concentrada até secura. A mistura reacional foi basificada usando solução de hidróxido de sódio aquosa e extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para produzir sólido pegajoso. O produto foi em seguida purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para fornecer N-[4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]tetra-hidro-2H-piran-4- amina.

Etapa-II: [4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]tetra-hidro-2H-piran-4-ilcarbamato de terc-butila

A uma solução de N-[4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]tetra-hidro-2H-piran-4-amina em diclorometano foi adicionada trietilamina (1,5 equivalente) seguido por di-terc-butil-dicarbonato (1,5 equivalente) e a mistura reacional resultante foi agitada durante 4 horas em temperatura ambiente. A mistura reacional foi em seguida evaporada completamente e dissolvida em diclorometano, lavada com água e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para fornecer [4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]tetra-hidro-2H-piran-4-ilcarbamato de terc-butila.

Etapa-III: [4-(2-etil-5-óxido-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]tetra-hidro-2H-piran-4-ilcarbamato de terc-butila

A uma solução de [4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]tetra-hidro-2H-piran-4-ilcarbamato de terc-butila em clorofórmio foi adicionado ácido m-cloroperbenzoico (4 equivalente) e agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi em seguida diluída com clorofórmio e lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para produzir massa pegajosa. O produto foi em seguida purificado usando cromatografia de coluna em sílica-gel para fornecer [4-(2-etil-5-óxido-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]tetra-hidro-2H-piran-4-ilcarbamato

de terc-butila.

Etapa-IV: [4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]tetra-hidro-2H-piran-4-ilcarbamato de terc-butila

A uma solução de [4-(2-etil-5-óxido-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]tetra-hidro-2H-piran-4-ilcarbamato de terc-butila em clorofórmio foi adicionado cloreto de p-tolueno sulfonila (1,2 equivalente) seguido por solução de hidróxido de amônio aquosa. A mistura reacional resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada. A camada orgânica separada, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para produzir sólido pegajoso, que foi em seguida purificado usando cromatografia de coluna em sílica-gel para fornecer [4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]tetra-hidro-2H-piran-4-ilcarbamato de terc-butila.

Etapa-V: 2-etil-1-[4-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)butil]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

Uma solução de [4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]tetra-hidro-2H-piran-4-ilcarbamato de terc-butila em ácido trifluoroacético foi agitada a 40°C durante 4 horas. A mistura reacional foi em seguida despejada em mistura de água gelada e extraída com clorofórmio.

A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título.

¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ (ppm): 8,2(d, 1H, J=8JHz), 7,75(m, 2H), 7,6(dt, 1H, J=1,5 & 7,2Hz), 4,69(t, 2H), 4,0 l(d, 1H), 3,98(d, 1H), 3,4(m, 3H), 3,2(m, 2H), 3,1(m, 2H), 2,0(m, 4H), 1,9(m, 4H), 1,5(t, 3H)

Exemplos 6-7 foram também preparados seguindo o procedimento de exemplo 5.

Exemplo VI: 1-[4-(1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilamino)butil]-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

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

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

Exemplo VII: 1-{4-[(1,1-dióxido-3,4-di-hidro-2H-tiocromen-4-il)amino]butil}-2-etil-1H-ïmidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

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

Exemplo A – Representação *in vitro*:

Ensaio celulares usando uma linhagem de células de câncer humana (PCIR-I) ou frações de PBMC humana para testar compostos para ativar TLR7 são estabelecidos.

A especificidade de TLR7 e 9 foi checada adicionando-se cloroquina, que ab-roga a sinalização por meio dos TLRs endossômicos. O sistema PCIR-I é adequado para medir a citocina IPIIO ligada por interferon por um ensaio com base em conta no formato de 384 cavidades.

Expressão de mRNA de TLR em PCIR-I (análise de TaqMan PCR)

TLR1 ++, TLR2 (+). TLR3 +, TLR4 ++, TLR5 (+), TLR6 ++, TLR7 ++, TLR8 - TLR9 +++, TLR10 -.

O tratamento desta linhagem de células com LPS de compostos de referência de agonista de TLR (TLR4 ago), resiquimod (imidazoquinolina) e H2006 (oligonucleotídeo CpG) resulta em indução de mRNA de citocina forte. Além disso, a resposta a RNA de filamento duplo de poli I-C (agonista de TLR 3; 40 vezes indução de IP-IO após 15 horas) e MALP-2 (agonista de TLR 2/6 heterodímero, 100 vezes indução de IP-IO após 15 horas) é detectada.

Os dados de indução de RNA foram confirmados por análise de Luminex paralela mostrando forte liberação de citocinas IP-10 e IL8, em particular, e também níveis de proteína significantes de IL6, IL12p40/p70 e IL10.

A sinalização por meio de TLR7 e TLR9 (ambos expressados em endossomas) pode ser completamente bloqueada pela adição de cloro-

quina, que é conhecida por perturbar o gradiente do pH endossômico. Em contraste, a sinalização de TLR4 por LPS não é afetada (figura 1).

O conceito atual para uma cascata de análise de agonista de TLR em um formato de alta ou média produtividade é sumariado na figura 2.

- 5 Os compostos da presente invenção são testados para indução de citocina especificada no mRNA ou níveis proteínas. Os compostos mostram eficácia nos ensaios celulares (figura 3).

Exemplo B – Representação de PD *in vivo*:

- 10 Nos seguintes, os estudos com os compostos de referência e compostos de acordo com a invenção são mostrados no modelo de metástase pulmonar de Renca como descrito em Leja A, Hofmann HP, Maier T, Drache D, Grebe C, Fischer S, Gimmich P, Sanders K, Gekeler V. A metástase de células de câncer de rim Renca de murino para os pulmões de camundongos Balb/c é fortemente suprimida por agonistas de TLR9 ou TLR7. Abstract 3552, Proc Am câncer Res 48, 2007.

15 As figuras 4A e 4B mostram os resultados de compostos de referência (agonistas de TLR9 bem como de TLR7, que são SMOLs ou oligonucleotídeos; TOG = 7-tia-8-oxoguanosina; IMDZQ – derivado de imidazoquinolina).

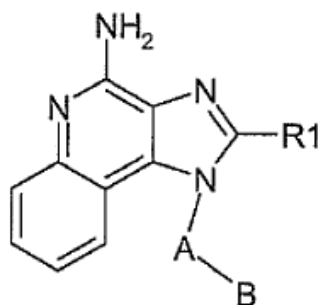
- 20 Em particular, camundongos Balb/c fêmeas (n=10) foram tratados durante 4 dias consecutivos iniciando 1 dia ou 8 dias após a injeção de células de tumor LacZ Renca, respectivamente. Os SMOLs foram aplicados em 20 % de PEG, os oligonucleotídeos em 0,9 % de NaCl como indicado. Os pulmões foram excisados 25 dias após a injeção de células de tumor (veja figura 4A). Além disso, camundongos Balb/c fêmeas (n=5) foram tratados durante 4 dias consecutivos como indicado. Os SMOLs foram aplicados em 20 % de PEG, oligonucleotídeos em 0,9 % de NaCl. Em 4 dias de tratamento, o sangue foi coletado por meio do plexo orbital e os baços foram excisados. Subsequentemente, o mRNA foi isolado para análise de expressão por 25 meio do qPCR. Os dados foram normalizados para controle de veículo (a média fixada em 1). A avaliação estatística foi realizada por meio de teste de 30 Mann-Whitney (veja a figura 4B).

Sob as mesmas condições descritas acima para os SMOLs como compostos de referência, 3-{acetil[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]amino}-2,5-anidro-1,3,4-trideoxipentitol (agonista de TLR 1, exemplo III) e N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]-N-(1,1-dioxidotetra-hidro-3-tienil)acetamida (agonista de TLR 2, exemplo I) agonista de TLR 1, ambos compostos de acordo com a invenção, são examinados no modelo de metástase de pulmão de Renca.

3-{acetil[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]amino}-2,5-anidro-1,3,4-trideoxipentitol(agonista de TLR 1, exemplo III) demonstra um forte efeito antimetastático com purificação virtualmente completa dos pulmões após um breve tratamento (dl - 4) (figura 5).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula I:



(I)

em que

R_1 é selecionado do grupo consistindo em: -H, alquila, alquinila, arila, alcóxi, heterociclila e heteroarila, em que alquila, alquinila, arila, alcóxi, heterociclila ou heteroarila pode ser não substituída ou substituída por um ou mais substituintes que são selecionados do grupo consistindo em: -H, -OH, halogênio, $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_4)_2$, $-\text{N}(\text{R}_4)_2$, $-\text{CO}-\text{C}_{1-10}$ alquila, $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-10}$ alquila, $-\text{N}_3$, arila e heterociclila,

em que cada R_4 é independentemente selecionado do grupo consistindo em: -H, $-\text{C}_{1-10}$ alquila, $-\text{C}_{1-10}$ alquil-arila, ou arila;

A é C_1-C_6 alquila;

B é $-\text{N}(\text{R}_2)(\text{R}_3)$;

R_2 é $-(\text{CO})-\text{R}_5$;

R_5 é selecionado do grupo consistindo em: alquila incluindo grupos de cadeia linear e cadeia ramificada e de grupos cíclicos, alquinila, arila, heterociclila e heteroarila, cada da qual pode ser não substituída ou substituída por um ou mais substituintes que são selecionados do grupo consistindo em: -H, -OH, halogênio, -CN, $-\text{NO}_2$, -COOH, -SH, $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ alquila, $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alquila, $-\text{N}_3$, arila, heterociclila, $-\text{CO}-$ arila e $-\text{CO}-$ heterociclila;

R_3 é selecionado do grupo consistindo em: alquenila, hete-

roarila, cicloalquila, e heterociclila, em que alquenila, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila pode ser não substituída ou substituída por um ou mais substituintes H, alquila, alquenila, alcóxi, halogênio, -OH, -N₃, trifluorometila, -alquil-arila, -O-alquil-arila, -CO-arila, arila, heterociclila, heteroarila, -CO-heteroarila, -CO-O-alquila, -CO-N-alquila, -CO-N-arila; ou sais, N-óxidos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, ou combinações dos mesmos;

em que alquila se refere a um radical de alquila de cadeia linear ou ramificada tendo 1 a 4 átomos de carbono;

em que alquinila se refere a um grupo alquila tendo pelo menos dois átomos de carbono e incluindo uma ligação tripla de carbono-carbono;

em que alquenila se refere a um grupo alquila tendo pelo menos dois átomos de carbono e incluindo uma ligação dupla de carbono-carbono;

em que alcóxi se refere a um grupo alquila sendo ligado por meio de um átomo de oxigênio;

em que arila se refere a fenila, naftila, bifenila, fluorenila e indenila;

em que heteroarila se refere a furila, tienila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, isoxazolila, oxazolila, tiazolila, isotiazolila, oxadiazolila, oxatriazolila, tiadiazolila, piridila, piridazinila, pirimidinila, benzofuranila, isobenzofuranila, tionaftenila, isotionaftenila, indolila, isoindolila, indazolila, benzisoxazolila, benzoxazolila, ben-ztiazolila, benzisotiazolila, purinila, benzopiranila, quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, quinazolinila, naftiridinila, e benzoxazinila, que em cada caso é não substituída ou pode ser substituída em um ou mais lugares, e inclui anéis aromáticos ou sistemas de anel que contêm pelo menos um heteroátomo de anel entre O, S ou N;

em que heterociclila se refere a pirrolidinila, tetra-hidrofuranila,

morfolinila, tiomorfolinila, piperidinila, piperazinila, tiazolidinila, imidazolidinila, tetra-hidropiranila, azabicyclooctanila, tal como 1-azabicyclo[2,2,2]-octanila, 1-oxo e dioxo-tetra-hidrotiofenila ou ciclopentilsulfonila, bem como formas benzocondensadas e/ou n-óxidos dos mesmos, que em cada caso são não substituídos ou podem ser substituídos em um ou mais lugares, e inclui anéis não aromáticos ou sistemas de anéis mono- ou bicíclicos que contêm pelo menos um heteroátomo de anel entre O, SO_x ou N, em que x = 0, 1 ou 2; e

em que cicloalquila se refere a ciclopropila, ciclopentila, ciclo-hexila e adamantila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₁ é alquinila ou alcóxi.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que:

R₃ é heterociclila, que pode ser não substituída ou substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em: -H, alquila, alquenila, halogênio e -OH.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R₃ é selecionado do grupo consistindo em: dioxo-tetra-hidrotiofenila, piperidinila, tetra-hidrofuranila, pirididina, tetra-hidropiranila e azabicyclo-octanila, cada da qual pode ser opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados do grupo que compreende halogênio, hidroxila, arila, alquila, alcoxi, trifluorometila ou combinações dos mesmos.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R₁ é alquila, preferivelmente etila.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R₅ é alquila, preferivelmente metila.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracte-

rizado pelo fato de ser:

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

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

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

N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]-N-(l-benzil-2-metil-1-oxidopirrolidin-3-il)acetamida,

ou sais, N-óxidos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, ou combinações dos mesmos.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento.

9. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em combinação com um veículo farmaceuticamente aceitável.

10. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento e/ou uma composição farmacêutica para o tratamento de uma doença viral ou neoplástica.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 ou composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, caracterizado(a) pelo fato de ser para uso no tratamento de um câncer selecionado do grupo que compreende câncer de mama, bexiga, osso, cérebro, sistema nervoso central e periférico. sistema, cólon, glândulas endócrinas, esôfago, endométrio, células germinativas, cabeça e pescoço, rim, fígado, pulmão, laringe e hipofaringe, mesotelioma, sarcoma, ovário, pâncreas, próstata, reto, renal, intestino delgado, tecidos moles,

testículos, estômago, pele, ureter, vagina e vulva; cancros herdados, retinoblastoma e tumor de Wilms; leucemia, linfoma, doença não-Hodgkins, leucemia mielóide crônica e aguda, leucemia linfoblástica aguda, doença de Hodgkins, mieloma múltiplo e linfoma de células T; síndrome mielodisplásica, neoplasia das células plasmáticas, síndromes paraneoplásicas, câncer de sítio primário desconhecido e neoplasias relacionadas à AIDS.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 ou composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, caracterizado(a) pelo fato de ser para uso no tratamento de uma condição médica selecionada do grupo que compreende verrugas genitais; verrugas comuns; verrugas plantares; Hepatite B; Hepatite C; Herpes Simplex Tipo I e Tipo II; molusco contagioso; HIV; CMV; VZV; neoplasias intra-epiteliais incluindo neoplasia intra-epitelial cervical, papilomavírus humano (HPV) e neoplasias associadas; doenças fúngicas incluindo candida, aspergillus e meningite criptocócica; doenças neoplásicas incluindo carcinoma basocelular, leucemia de células cabeludas, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células renais, carcinoma de células escamosas, leucemia mielóide, mieloma múltiplo, melanoma, linfoma não-Hodgkin, linfoma cutâneo de células T e outros cânceres; doenças parasitárias, incluindo pneumocystis carinii, criptosporidiose, histoplasmose, toxoplasmose, infecção por tripanossoma e leishmaniose; infecções bacterianas incluindo tuberculose e mycobacterium avium; eczema; eosinofilia; trombocitemia essencial; lepra; esclerose múltipla; Síndrome de Ommen; lúpus discóide; Doença de Bowen; Papulose bowenóide; doenças atópicas incluindo dermatite atópica; asma; alergia; rinite alérgica; lúpus eritematoso sistêmico; doenças fúngicas recorrentes, periodontite e clamídia; ou para o uso como adjuvante de vacina para imunidade mediada por células; ou pelo uso para melhorar ou estimular a cicatrização de feridas, incluindo feridas crônicas.

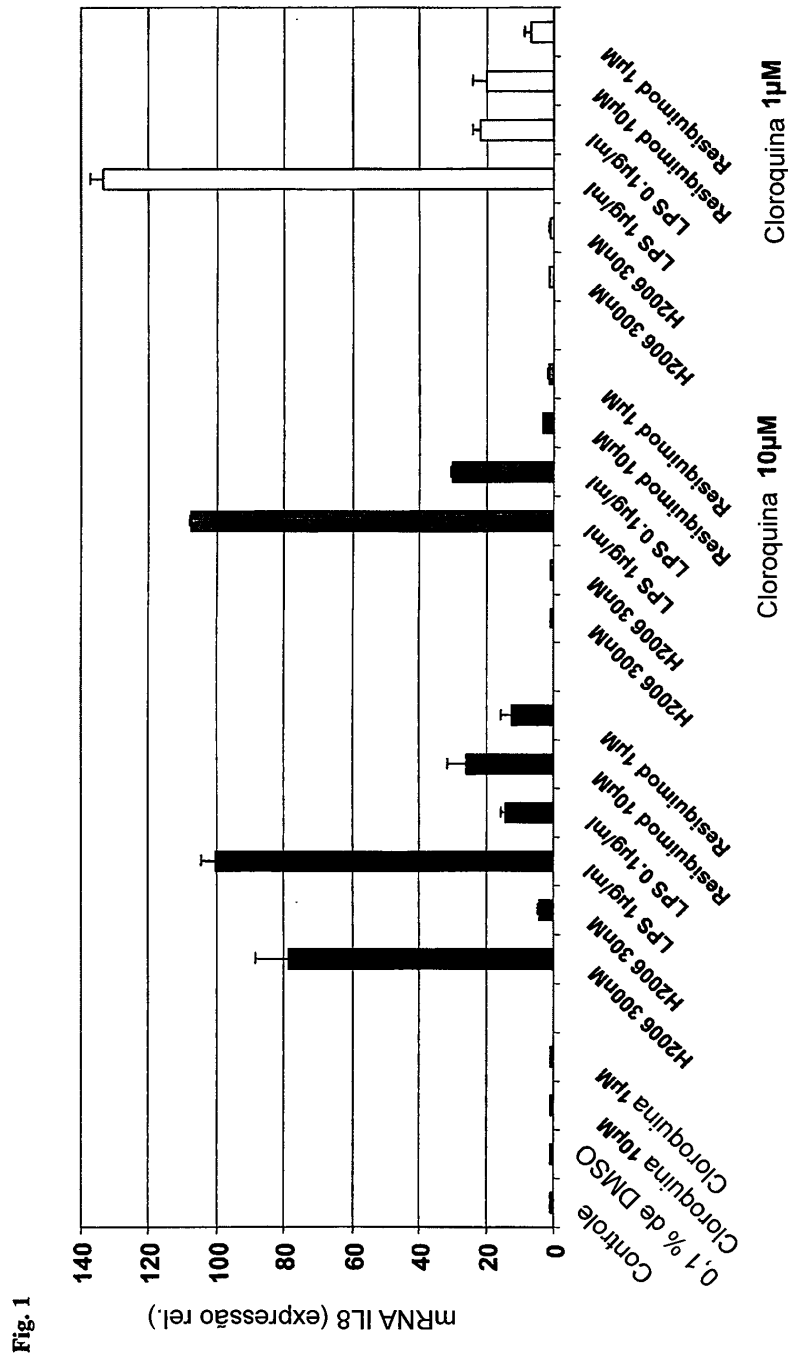


Fig. 1

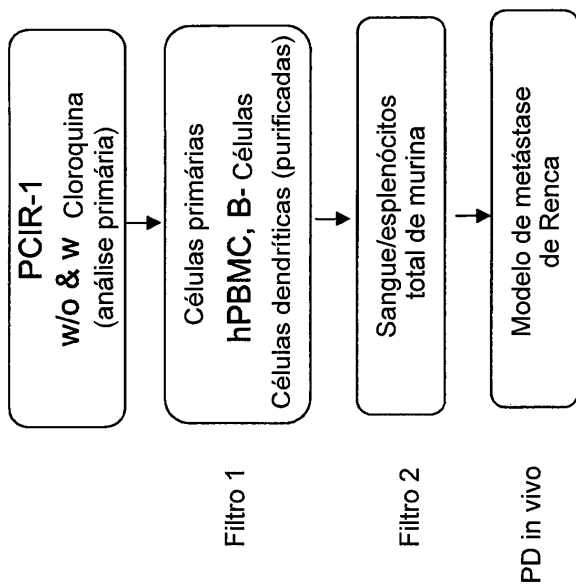


Fig. 2

Fig. 3

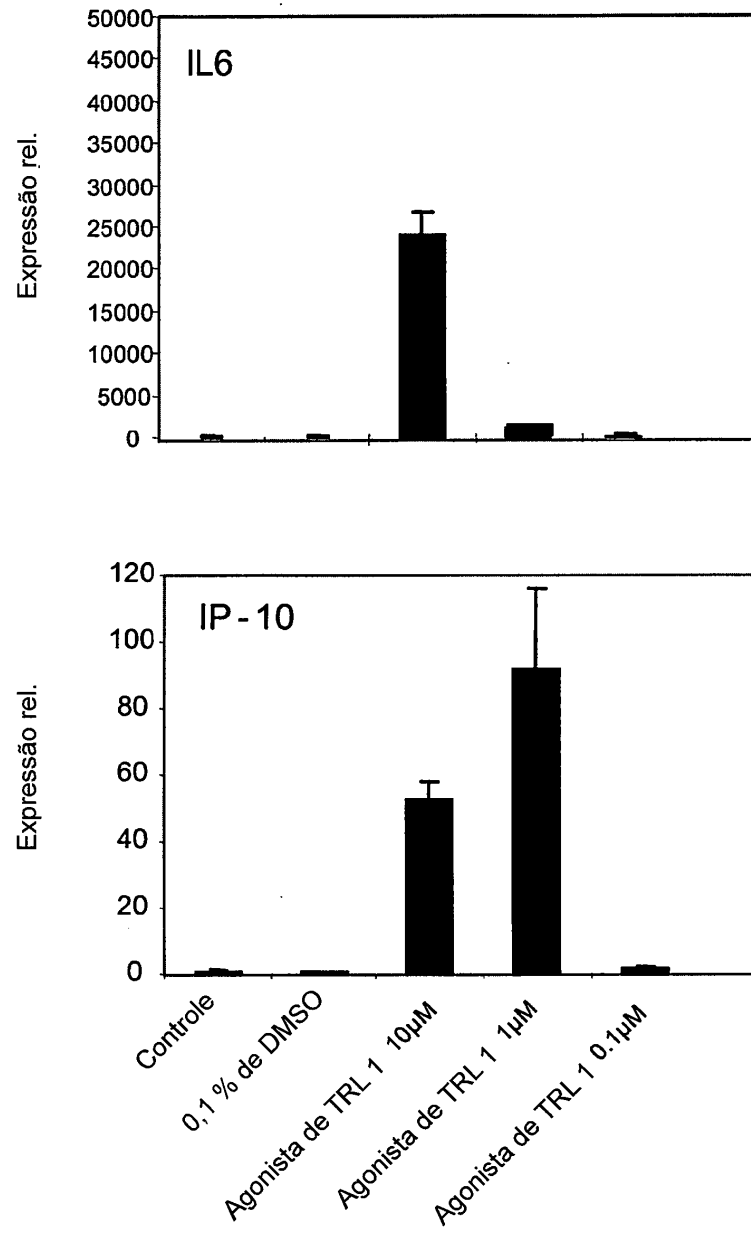


Fig. 4A

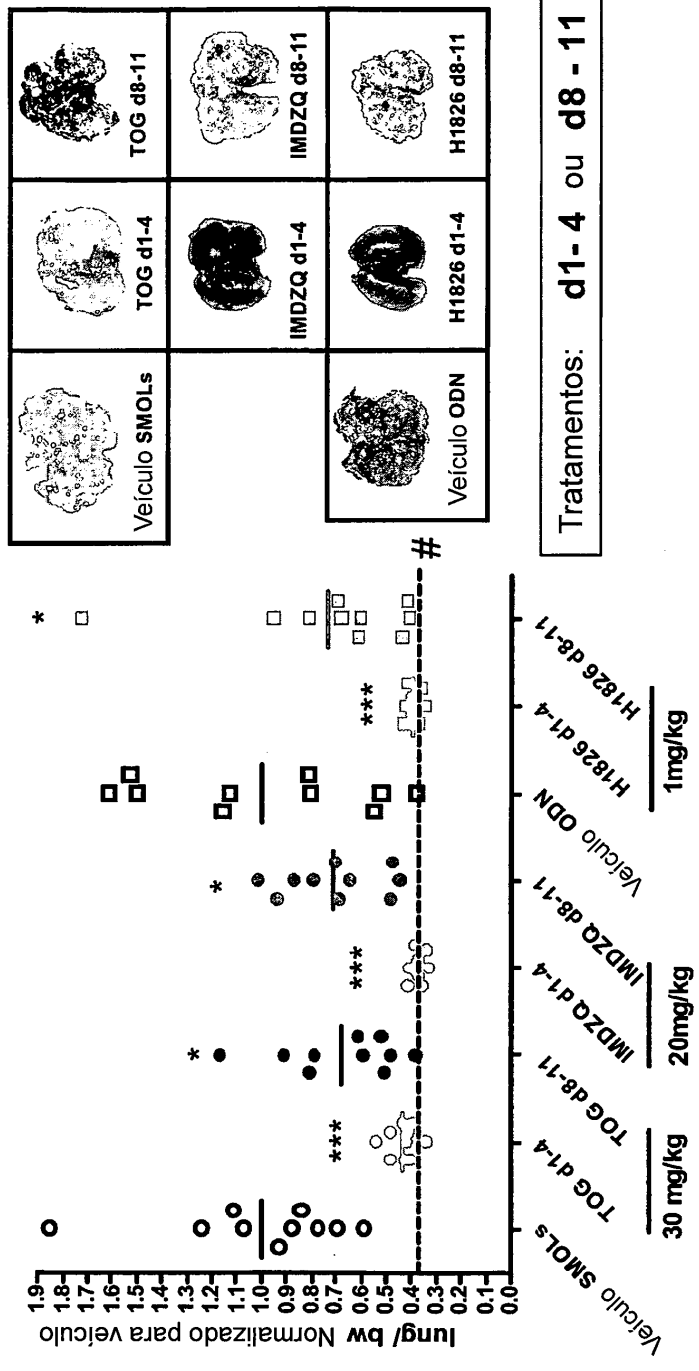


Fig. 4B

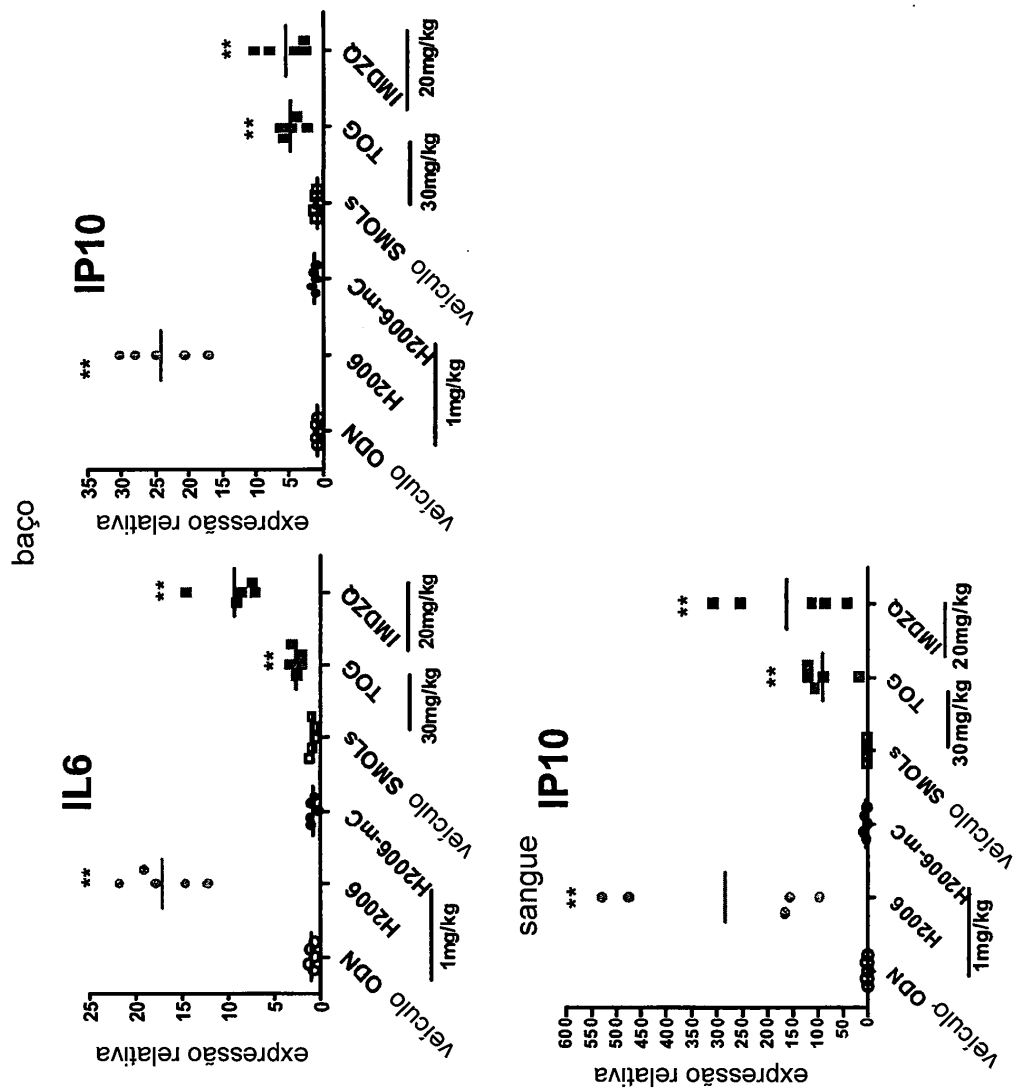


Fig. 5 Carcinoma renal de Renca de Murina, peso de pulmão em d28 (seção)

