

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 39898 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4188; A61K 31/437; C07D 471/04; A61P 35/00; A61P 37/02; A61P 31/00**
- (43) Date de publication : **31.08.2020**

(21) N° Dépôt : **39898**

(22) Date de Dépôt : **20.04.2015**

(30) Données de Priorité : **22.04.2014 EP 14165349**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2015/058465 20.04.2015**

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP15716824.6

(71) Demandeur(s) : **F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124 4070 Basel (CH)**

(72) Inventeur(s) : **KUHN, Bernd ; ROEVER, Stephan ; RICKLIN, Fabienne ; HOVES, Sabine**

(74) Mandataire : **SABA & CO. TMP**

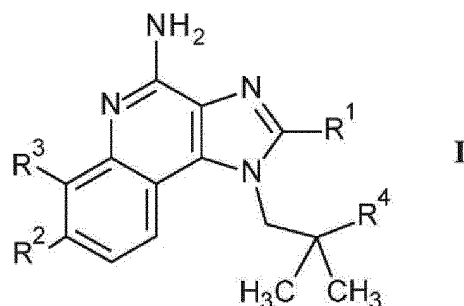
(54) Titre : **COMPOSÉS 4-AMINO-IMIDAZOQUINOLINE**

(57) Abrégé : Cette invention concerne des composés de 4-amino-imidazoquinoline de formule (I) dans laquelle R1 à R4 sont tels que définis dans la description et dans les revendications, ainsi que des sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci. Ces composés sont des agonistes du TLR et peuvent donc être utiles comme médicaments destinés à traiter des maladies telles que le cancer ou des maladies infectieuses.

COMPOSÉS 4-AMINO-IMIDAZOQUINOLINE

Revendications

1. Composé de formule



5 dans laquelle

R^1 représente un alkyle en C_{1-7} ou un alcoxy en C_{1-7} -alkyle en C_{1-7} ;

R^2 est choisi dans le groupe constitué par un hydrogène, un halogène, un alcoxy en C_{1-7} -carbonyl-alkyle en C_{1-7} et un alcoxy en C_{1-7} -carbonyl-alcényle en C_{2-7} ;

R^3 représente un hydrogène ;

10 R^4 est choisi dans le groupe constitué par

-O-(CH₂)_m-NHR⁵, et

-O-(CO)-(CH₂)_n-NHR⁶,

dans laquelle

m représente 2,

15 n représente 1,

R^5 représente un hydrogène et

R^6 représente un hydrogène ;

ou les sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

2. Composé de formule I selon la revendication 1, dans lequel R^1 représente un alcoxy

20 en C_{1-7} -alkyle en C_{1-7} .

3. Composé de formule I selon les revendications 1 ou 2, dans lequel R¹ représente un éthoxyéthyle.

4. Composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel R² représente un hydrogène.

5 5. Composé de formule I selon la revendication 1, choisi dans le groupe constitué par

la 1-(2-(2-aminoéthoxy)-2-méthylpropyl)-2-(éthoxyméthyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amine,

le 2-aminoacétate de 1-(4-amino-2-(éthoxyméthyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-2-méthylpropan-2-yle,

10 le (E)-3-[4-amino-1-[2-(2-aminoéthoxy)-2-méthylpropyl]-2-(éthoxyméthyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-yl]prop-2-énoate d'éthyle,

le 3-(4-amino-1-(2-(2-aminoéthoxy)-2-méthylpropyl)-2-(éthoxyméthyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-yl)propanoate d'éthyle,

15 c]quinolin-7-yl)propanoate d'éthyle,

la 1-(2-(2-aminoéthoxy)-2-méthylpropyl)-2-pentyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amine,

la 1-(2-(2-aminoéthoxy)-2-méthylpropyl)-7-bromo-2-(éthoxyméthyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amine,

et les sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci.

20 6. Composé de formule I selon la revendication 1, qui est

la 1-(2-(2-aminoéthoxy)-2-méthylpropyl)-2-(éthoxyméthyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amine,

et les sels pharmaceutiquement acceptables de celle-ci.

7. Composé de formule I selon la revendication 1, choisi dans le groupe constitué par

25 le 2-aminoacétate de 1-(4-amino-2-(éthoxyméthyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-2-méthylpropan-2-yle,

le 3-(4-amino-1-(2-(2-aminoéthoxy)-2-méthylpropyl)-2-(éthoxyméthyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-yl)propanoate d'éthyle,

et les sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci.

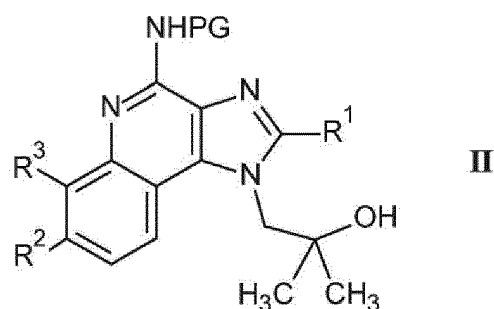
8. Composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour une utilisation comme médicament.

9. Composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour une utilisation comme médicament dans le traitement de cancers ou de maladies auto-immunes ou de maladies infectieuses choisies dans le groupe constitué par les maladies virales, les maladies bactériennes, les maladies fongiques et les maladies parasitaires.

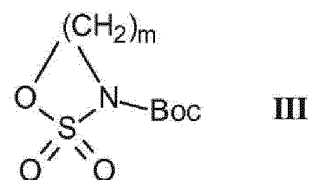
10. Composition pharmaceutique comprenant un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 et un véhicule et/ou un adjuvant pharmaceutiquement acceptable.

11. Procédé de fabrication d'un composé de formule I tel que défini dans la revendication 1, lequel procédé comprend

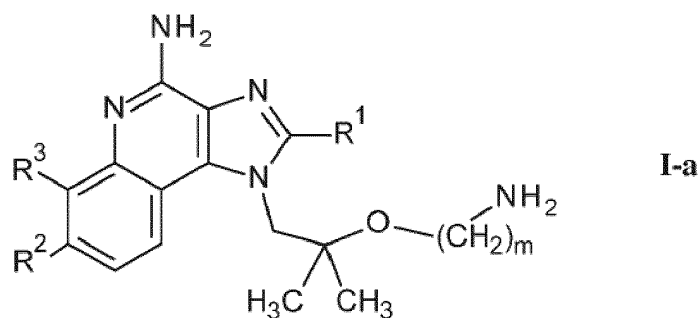
a) la réaction d'un composé de formule II



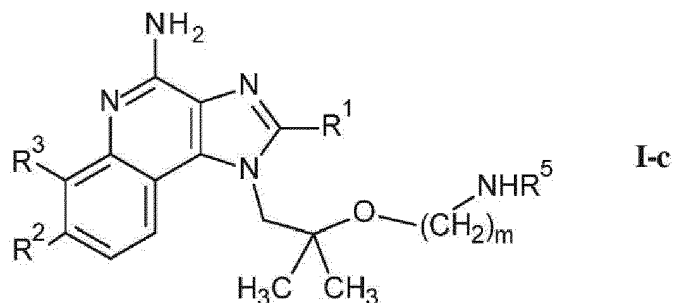
15 dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis dans la revendication 1 et PG représente un groupement protecteur, avec un composé de formule III



dans laquelle m est tel que défini dans la revendication 1, dans des conditions basiques et le retrait des groupements protecteurs PG et Boc dans des conditions acides pour obtenir un composé de formule I-a



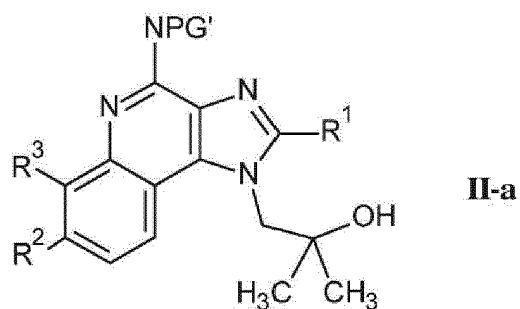
dans laquelle R^1 à R^3 et m sont tels que définis dans la revendication 1, et éventuellement en outre le couplage du composé de formule I-a avec un alcool ou un acide de formule R^5-OH ou un aldéhyde de formule $R^5=O$ pour obtenir un composé de formule I-c



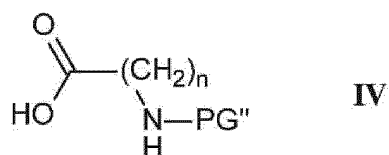
5

dans laquelle R^1 à R^3 , m et R^5 sont tels que définis dans la revendication 1, et, si souhaité, la conversion du composé obtenu en un sel pharmaceutiquement acceptable, ou

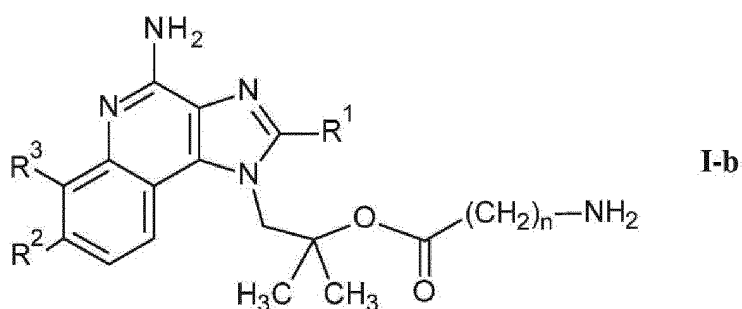
b) la réaction d'un composé de formule II-a



10 dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 sont tels que définis dans la revendication 1 et PG' représente un groupement protecteur, avec un acide carboxylique de formule IV

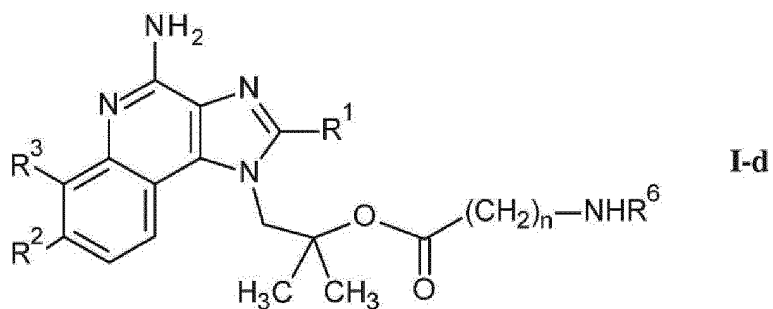


dans laquelle n est tel que défini dans la revendication 1 et PG'' représente un groupement protecteur, en présence d'un agent d'estérification et le retrait des groupements protecteurs PG' et PG'' avec un agent réducteur faible pour obtenir un composé de formule I-b



5

dans laquelle R¹ à R³ et n sont tels que définis dans la revendication 1, et éventuellement en outre le couplage du composé de formule I-a avec un alcool ou un acide de formule R⁶-OH ou un aldéhyde de formule R⁶=O pour obtenir un composé de formule I-d



10

dans laquelle R¹ à R³, m et R⁶ sont tels que définis dans la revendication 1, et, si souhaité, la conversion du composé obtenu en un sel pharmaceutiquement acceptable.