



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e Comércio Exterior  
Instituto Nacional de Propriedade Industrial

(21) **PI0615663-0 A2**

(22) Data de Depósito: 08/09/2006  
(43) Data da Publicação: 24/05/2011  
(RPI 2107)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 471/04 2006.01  
C07D 471/14 2006.01  
A61K 31/4745 2006.01  
A61K 31/541 2006.01

(54) Título: **DERIVADOS DE AMIDA E CARBAMATO DE N - [4 - (4-AMINO-1H-IMIDAZO [4,5-C] QUINOLIN-1IL) BUTIL] METANOSSULFONAMIDAS SUBSTITUÍDAS COM ALQUILA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DESTES E SEUS USOS**

(30) Prioridade Unionista: 09/09/2005 US 60/715.949

(73) Titular(es): COLEY PHARMACEUTICAL GROUP, INC.

(72) Inventor(es): Bryon A. Merrill, Shri Niwas, Tushar A. Kshirsagar

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel Shores

(86) Pedido Internacional: PCT US2006035181 de 08/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/030777 de 15/03/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE AMIDA E CARBAMATO DE N-[4-(4-AMINO- 1H-IMIDAZO j 4, 5-C] QUINOLIN-IL) BUTIL] METANOSSULFONAMIDAS SUBSTITUÍDAS COM ALQUILA, COMPOSIÇÃO FARMACEUTICA DESTES E SEUS USOS São revelados derivados de amida e carbamato de N-[4-(4-amino-1H-imidazo[4,5-C]qUiflOlifliul>bUtil] metanos- sulfonamidas com uma etila, metila ou n-propila substituinte na posição 2, composições farmacêuticas contendo esses compostos, métodos de preparação desses compostos, e o uso desses compostos na modulação do sistema imune, para indução de biossíntese de citocina em animais e no tratamento de doenças incluindo doenças virais e neoplásicas.

"DERIVADOS AMIDAS E CARBAMATOS DE N-[4-(4-AMINO-1H-IMIDAZO[4,5-C]-QUINOLIN-1-IL)-BUTIL]-METANOSSULFONAMIDAS SUBSTITUÍDAS COM ALQUILA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DESTES E SEUS USOS"

5                   Referência cruzada a pedidos de patente afins

A presente invenção reivindica prioridade para o pedido de patente provisório nº de série 60/715.949, depositado em 9 de setembro de 2005, que é aqui incorporado como referência.

10                   Antecedentes da invenção

Certos compostos de 1H-imidazo[4,5-c]-piridino-4-amina, quinolino-4-amina, tetraidroquinolino-4-amina, naftiridino-4-amina, e tetraidronaftiridino-4-amina, bem como certos compostos análogos tiazolo e oxazolo demonstraram ser  
15   úteis como modificadores de respostas imunes (IRMs), tornando-os úteis no tratamento de uma série de doenças.

Continua havendo interesse e uma necessidade de se obter compostos, cuja administração pode gerar uma modulação da resposta imune, através da indução da biossíntese de citocinas ou outros mecanismos.  
20

Sumário da invenção

Descobriu-se agora que certos derivados amidas e carbamatos de 2-alkil-N-[4-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-1-il)-butil]-metanossulfonamidas geram a indução da biossíntese de citocinas. A presente invenção fornece tais compostos, que têm a seguinte Fórmula I:  
25

Em outro aspecto, a invenção fornece métodos para sintetizar os compostos da Fórmula I.

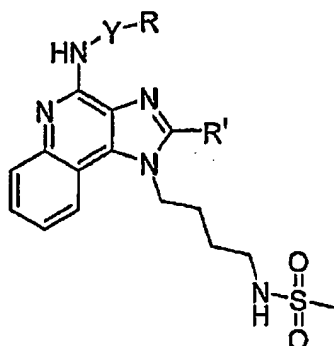
Como aqui utilizados, os termos "um", "uma", "o", "pelo menos um " e "um ou mais" são utilizados de forma intercambiável.

Os termos "compreender" e suas variações não têm um significado limitativo quando estes termos aparecem no relatório descritivo e nas reivindicações.

O sumário da presente invenção fornecido acima não pretende descrever cada modalidade descrita ou cada implementação da presente invenção. A descrição a que se segue exemplifica particularmente modalidades ilustrativas. Fornece-se aqui também uma orientação através de listas de exemplos que podem ser usados em várias combinações. Em cada caso, a lista enunciada serve apenas como um grupo representativo e não deve ser interpretada como uma lista excludente.

#### 15      Descrição detalhada de modalidades ilustrativas da invenção

A presente invenção fornece compostos da seguinte Fórmula I:

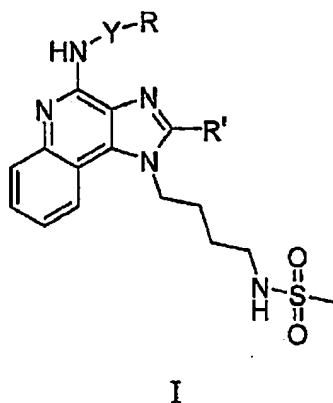


I

onde R, R' e Y são como definidos abaixo, e seus

sais farmaceuticamente aceitáveis.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece um composto da seguinte Fórmula I:



onde:

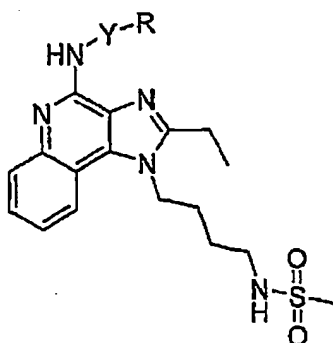
5           Y é selecionado no grupo que consiste em -C(O)- e -C(O)-O-;

          R é selecionado no grupo que consiste em alquila, arila, aril-alquilenila, heteroarila, heteroaril-alquilenila, heterociclila, e heterociclíl-alquilenila; onde a arila e a  
10    aril-alquilenila são não-substituídas ou substituídas com um ou mais substituintes selecionados no grupo que consiste em alquila, alcóxi, arila e halogênio; e onde o átomo na heterociclila ligado a Y é um átomo de carbono; e

          R' é selecionado no grupo que consiste em metila,  
15    etila, e n-propila;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece um composto da seguinte Fórmula II:



II

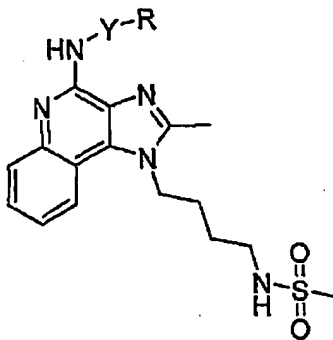
onde:

Y é selecionado no grupo que consiste em  $-C(O)-$  e  $-C(O)-O-$ ; e

R é selecionado no grupo que consiste em alquila, arila, aril-alquilenila, heteroarila, heteroaril-alquilenila, heterociclila, e heterociclíil-alquilenila; onde a arila e a aril-alquilenila são não-substituídas ou substituídas com um ou mais substituintes selecionados no grupo que consiste em alquila, alcóxi, arila e halogênio; e onde o átomo na heterociclila ligado a Y é um átomo de carbono;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto da seguinte Fórmula III:



III

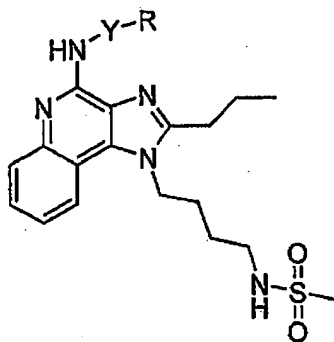
onde:

Y é selecionado no grupo que consiste em  $-C(O)-$  e  $-C(O)-O-$ ; e

R é selecionado no grupo que consiste em alquila, arila, aril-alquilenila, heteroarila, heteroaril-alquilenila, heterociclila, e heterociclíil-alquilenila; onde a arila e a aril-alquilenila são não-substituídas ou substituídas com um ou mais substituintes selecionados no grupo que consiste em alquila, alcóxi, arila e halogênio; e onde o átomo na heterociclila ligado a Y é um átomo de carbono;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto da seguinte Fórmula IV:



IV

onde:

Y é selecionado no grupo que consiste em  $-C(O)-$  e  $-C(O)-O-$ ; e

R é selecionado no grupo que consiste em alquila, arila, aril-alquilenila, heteroarila, heteroaril-alquilenila, heterociclila, e heterociclíil-alquilenila; onde a arila e a aril-alquilenila são não-substituídas ou substituídas com um

ou mais substituintes selecionados no grupo que consiste em alquila, alcóxi, arila e halogênio; e onde o átomo na heterociclila ligado a Y é um átomo de carbono;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

5            Para qualquer composto aqui apresentado, cada uma das seguintes variáveis (por exemplo, R, R', Y, e assim por diante) em qualquer uma das suas modalidades pode ser combinada com qualquer uma ou mais outras variáveis em qualquer uma das suas modalidades, e associadas como qualquer uma das fórmulas aqui descritas, como é do entendimento dos versados nessas técnicas. Cada uma das combinações de variáveis re-

10            sultantes é uma modalidade da presente invenção.

            Para certas modalidades, por exemplo, qualquer uma das Fórmulas I até IV, Y é selecionado no grupo que consiste

15            em -C(O)- e -C(O)-O-.

            Para certas modalidades, por exemplo, qualquer uma das Fórmulas I até IV, Y é -C(O)-.

            Para certas modalidades, por exemplo, qualquer uma das Fórmulas I até IV, Y é -C(O)-O-.

20            Para certas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades acima das Fórmula I até IV, R é selecionado no grupo que consiste em alquila, arila, aril-alquilenila, heteroarila, heteroaril-alquilenila, heterociclila, e heterociclil-alquilenila; onde a arila e a aril-alquilenila são

25            não-substituídas ou substituídas com um ou mais substituintes selecionados no grupo que consiste em alquila, alcóxi, arila e halogênio; e onde o átomo na heterociclila ligado a Y é um átomo de carbono.



Para certas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades acima das Fórmulas I até IV, R é alquila, arila, ou aril-alquilenila. Para certas destas modalidades, R é alquila de C<sub>1-5</sub>. Para certas destas modalidades, R é se-  
5 lecionado no grupo que consiste em metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, e t-butila.

Para certas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades acima das Fórmulas I até IV, quando não exclu-  
10 cluído, R é arila. Para certas destas modalidades, R é feni-  
la.

Para certas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades acima das Fórmulas I até IV, quando ao exclu-  
cluído, R é aril-alquilenila. Para certas destas modalida-  
des, R é benzila.

15 Para certas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades acima da Fórmula I, R' é selecionado no grupo que consiste em metila, etila, e n-propila.

Para certas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades acima da Fórmula I, quando não exclu-  
20 é etila.

Para certas modalidades, incluindo qualquer uma das modalidades acima da Fórmula I, quando não exclu-  
é n-propila.

25 Para certas modalidades, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou sal de qualquer uma das modalidades acima das Fórmulas I, II, III, e IV, e um carreador farmacêuticamente aceitável.

Para certas modalidades, a presente invenção fornece um método para induzir a biossíntese de citocinas em um animal, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto ou sal de qualquer uma das modalidades acima das  
5 Fórmulas I, II, III, e IV, ou de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou sal de qualquer uma das modalidades acima das Fórmulas I, II, III, e IV, ao animal.

Para certas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar uma doença viral em um animal,  
10 compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou sal de qualquer uma das modalidades acima das Fórmulas I, II, III, e IV, ou de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente  
15 eficaz de um composto ou sal de qualquer uma das modalidades acima das Fórmulas I, II, III, e IV, ao animal.

Para certas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar uma doença neoplásica em um animal, compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou sal de qualquer uma das modalidades acima das Fórmulas I, II, III, e IV, ou de uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou sal de qualquer uma das modalidades acima das Fórmulas I, II, III, e IV, ao animal.

25 Como aqui utilizados, os termos "alquila" e o prefixo "alc" incluem grupos com cadeia linear e ramificada e grupos cíclicos, por exemplo, ciclo-alquila e ciclo-alquenila. A menos que diferentemente especificado, estes

grupos contêm entre 1 e 20 átomos de carbono, sendo que os grupos alquenila contêm entre 2 e 2 átomos de carbono e os grupos alquinila contêm entre 2 e 20 átomos de carbono. Em algumas modalidades, estes grupos têm um total de até 10 átomos de carbono, até 8 átomos de carbono, até 6 átomos de carbono, ou até 4 átomos de carbono. Os grupos cíclicos podem ser monocíclicos ou policíclicos, e de preferência, têm entre 3 e 10 átomos de carbono no anel. Os grupos cíclicos exemplificativos incluem ciclo-propila, ciclo-propil-metila, ciclo-butila, ciclo-butil-metila, ciclo-pentila, ciclo-pentil-metila, ciclo-hexila, ciclo-hexil-metila, adamantila, e bornila, norbornila e norbornenila substituída e não-substituída.

A menos que diferentemente especificado, "alquilenô" é as formas bivalentes dos grupos alquila definidos acima. O termo "alquilenila" é utilizado quando "alquilenô" é substituído. Por exemplo, um grupo aril-alquilenila compreende um grupamento ao qual um grupo arila está anexado.

O termo "arila", como aqui utilizado, inclui anéis ou sistemas anelares aromáticos carbocíclicos. Os exemplos de grupos arila incluem fenila, naftila, bifenila, fluorenila e indenila.

A menos que diferentemente indicado, o termo "heteroátomo" refere-se aos átomos O, S ou N.

O termo "heteroarila" inclui anéis ou sistemas anelares aromáticos que contêm pelo menos um heteroátomo no anel (por exemplo, O, S, N). Em algumas modalidades, o termo "heteroarila" inclui um anel ou sistema anelar que contêm 2

a 12 átomos de carbono, 1 a 3 anéis, 1 a 4 heteroátomos, e O, S e/ou N como heteroátomos. Os grupos heteroarila apropriados incluem furila, tienila, piridila, quinolinila, isoquinolinila, indolila, isoindolila, triazolila, pirrolila, 5 tetrazolila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, tiazolila, benzofuranila, benzotiofenila, carbazolila, benzoxazolila, pirimidinila, benzimidazolila, quinoxalinila, benzotiazolila, naftiridinila, isoxazolila, isotiazolila, purinila, quinazolinila, pirazinila, 1-oxipiridila, piridazinila, triazi- 10 nila, tetrazinila, oxadiazolila, tiadiazolila, e assim por diante.

O termo "heterociclila" inclui anéis ou sistemas anelares não-aromáticos que contêm pelo menos um heteroátomo no anel (por exemplo, O, S, N) e inclui todos os derivados 15 completamente saturados ou parcialmente insaturados dos grupos heteroarila mencionados acima. Em algumas modalidades, o termo "heterociclila" inclui um anel ou sistema anelar que contém 2 a 12 átomos de carbono, 1 a 3 anéis, 1 a 4 heteroátomos, e O, S e N como heteroátomos. Os grupos heterociclila 20 exemplificativos incluem pirrolidinila, tetraidrofuranila, morfolinila, tiomorfolinila, 1,1-dioxotiomorfolinila, piperidinila, piperazinila, tiazolidinila, imidazolidinila, isotiazolidinila, tetraidropiranila, quinuclidinila, homopiperidinila (azepanila), 1,4-oxazepanila, homopiperazinila (di- 25 azepanila), 1,3-dioxolanila, aziridinila, azetidínila, diidroisoquinolin-(1H)-ila, octaidroisoquinilín-(1H)-ila, diidroisoquinolin-(2H)-ila, octaidroquinilín-(2H)-ila, diidro-1H-imidazolila, 3-azabíciclo[3.2.2]-non-3-ila, e similares.

O termo "heterociclila" inclui sistemas anelares heterocíclicos bicíclicos e tricíclicos. Tais sistemas anelares incluem anéis fundidos e/ou com ponte e anéis espirano. Os anéis fundidos podem incluir, além de um anel saturado ou parcialmente saturado, um anel aromático, por exemplo, um anel benzeno. Os anéis espirano incluem dois anéis unidos por um anel do espirano e três anéis unidos por dois átomos espirano.

Quando a "heterociclila" contém um átomo de nitrogênio, o ponto de anexação do grupo heterociclila pode ser o átomo de nitrogênio, a menos que diferentemente especificado.

A invenção inclui os compostos aqui descritos (incluindo intermediários) em qualquer uma das suas formas farmacêuticamente aceitáveis, incluindo isômeros (por exemplo, diastereoisômeros e enantiômeros), sais, solvatos, polimorfos, e similares. Particularmente, caso um composto seja opticamente ativo, a invenção inclui especificamente cada um dos enantiômeros do composto, bem como as misturas racêmicas e escalêmicas dos enantiômeros. Deve-se entender que o termo "composto" inclui qualquer uma ou todas essas formas, esteja isto explicitamente afirmado ou não (embora às vezes, "sais" estejam explicitamente assinalados).

#### Preparação dos Compostos

Os compostos da invenção podem ser sintetizados por rotas de síntese que incluem processos análogos àqueles bem conhecidos nessas técnicas, particularmente à luz da descrição aqui contida. Os reagentes estão genericamente

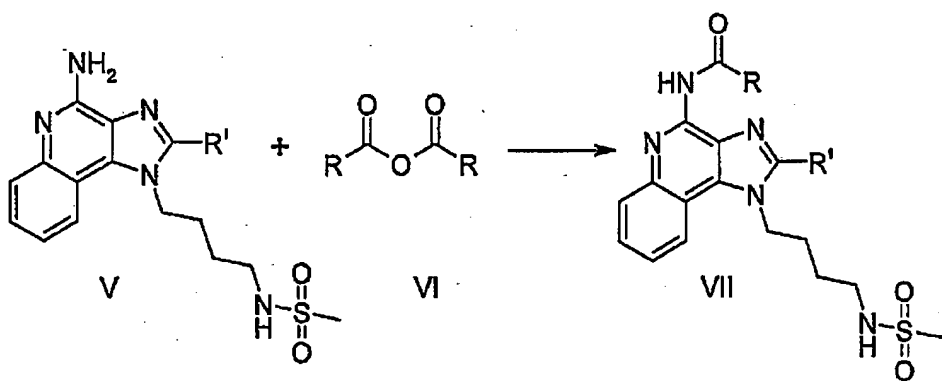
disponíveis em fornecedores comerciais tais como Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wisconsin, EUA) ou são preparados facilmente usando métodos bem conhecidos pelos versados nessas técnicas (por exemplo, preparados por métodos descritos genericamente em Louis F. Fieser e Mary Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", volumes 1-19, Wiley, New York (edição de 1967-1999); Alan M. Trost e Ian Fleming, "Comprehensive Organic Synthesis", volumes 1-8, Pergamon Press, Oxford, Inglaterra (1991); ou "Beilsteins Handbuch der organischen Chemie", 4, Aufl. Ed. Springer-Verlag, Berlin, Alemanha, incluindo suplementos (disponível também por intermédio da base de dados on-line da Beilstein)).

Com propósito ilustrativo, os esquemas das reações representados abaixo fornecem rotas potenciais para sintetizar os compostos da presente invenção. Para obter uma descrição mais detalhada das etapas das reações individuais, vide a seção de Exemplos abaixo. Os versados nessas técnicas devem avaliar que outras rotas de síntese podem ser usadas para sintetizar os compostos da invenção.

Métodos e técnicas convencionais de separação e purificação podem ser usados para isolar os compostos da invenção, bem como os seus vários sais farmacologicamente aceitáveis. Tais técnicas podem incluir, por exemplo, todos os tipos de cromatografia (cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), cromatografia de coluna, usando absorventes comuns, tal como sílica-gel, e cromatografia de camada delgada), recristalização e técnicas de extração diferencial (isto é, líquido-líquido).

Os compostos da invenção podem ser preparados de acordo com o Esquema de Reação I, onde R e R' são como definidos acima. No Esquema de Reação I, uma 1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-4-amina da Fórmula V é reagida com um anidrido de ácido da Fórmula VI, para produzir uma N-(1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-4-il)-amida da Fórmula VII que um subgênero das Fórmulas I, II, III e IV. A reação é conduzida combinando uma 1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-4-amina da Fórmula V com um anidrido de ácido da Fórmula VI em um solvente apropriado, tal como N-metil-2-pirrolidinona. A reação pode ser conduzida à temperatura ambiente e o produto ou um seu sal farmacologicamente aceitável pode ser isolado usando métodos convencionais. As 1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-4-aminas da Fórmula V são conhecidas e podem ser preparadas usando métodos de síntese conhecidos (vide patente nº US 6.677.349 e os documentos lá citados).

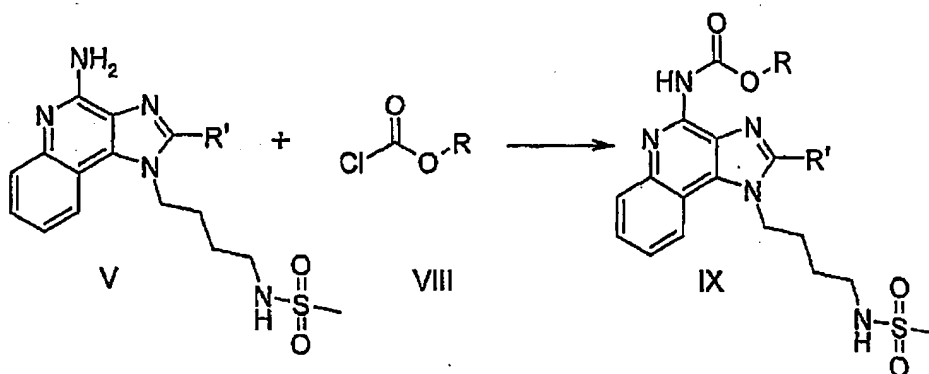
#### Esquema de Reação I



Os compostos da invenção podem ser preparados de acordo com o Esquema de Reação II, onde R e R' são como definidos acima. No Esquema de Reação II, uma 1H-imidazo[4,5-c]-

quinolin-4-amina da Fórmula V é reagida com um cloro-formiato da Fórmula VIII para produzir um 1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-4-il-carbamato da Fórmula IX que é um subgênero das Fórmulas I, II, III e IV. A reação é conduzida adicionando  
 5 um cloro-formiato da Fórmula VIII de uma maneira controlada a uma suspensão ou solução de uma 1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-4-amina da Fórmula V em um solvente apropriado, tal como N,N-dimetil-formamida ou N-metil-2-pirrolidinona, na presença de uma base, tal como trietil-amina. A adição pode  
 10 ser conduzida em uma temperatura abaixo da temperatura ambiente, tal como, por exemplo, 0 °C. O produto ou seu sal farmacologicamente aceitável pode ser isolado usando métodos convencionais.

#### Esquema de Reação II

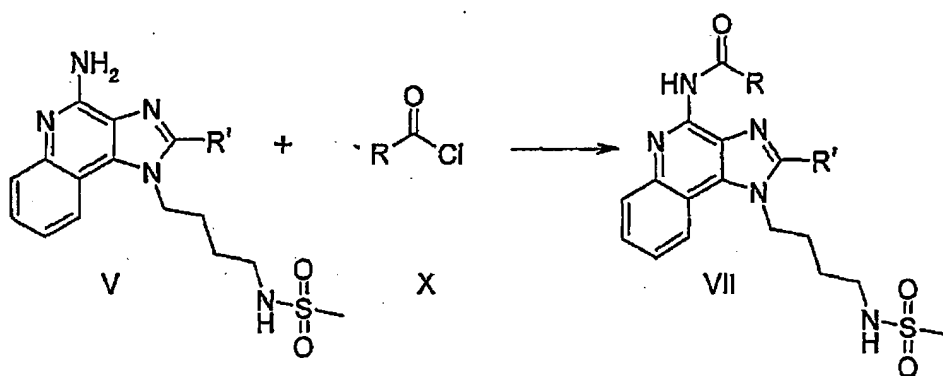


15 Os compostos da invenção podem ser preparados de acordo com o Esquema de Reação III, onde R e R' são como definidos acima. No Esquema de Reação III, uma 1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-4-amina da Fórmula V é reagida com um cloreto de ácido da Fórmula X para produzir uma N-(1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-4-il)-amida da Fórmula VII que é um subgênero das  
 20



Fórmulas I, II, III e IV. A reação é conduzida combinando uma 1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-4-amina da Fórmula V com um cloreto de ácido da Fórmula X, em solvente apropriado, tal como dicloro-metano, N,N-dimetil-formamida ou N-metil-2-pirrolidinona, na presença de uma base, tal como trietil-  
 5 amina. A reação pode ser conduzida à temperatura ambiente, e o produto ou um seu sal farmacêuticamente aceitável pode ser isolado usando métodos convencionais.

Esquema de Reação III



10

Composições Farmacêuticas e Atividade Biológica

As composições farmacêuticas da invenção contêm uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou sal descrito acima, em combinação com um carreador farmacêuticamente aceitável.

15

Os termos "uma quantidade terapeuticamente eficaz" e "quantidade eficaz" significam uma quantidade do composto ou sal, suficiente para induzir um efeito terapêutico ou profilático, tal como a indução de citocinas, imunomodulação, atividade antitumoral, e/ou atividade antiviral. A  
 20 quantidade exata do composto ou sal, usada em uma composição

farmacêutica da invenção, variará de acordo com fatores conhecidos pelos versados nessas técnicas, tais como a natureza física e química do composto ou sal, a natureza do carregador, e o esquema de dosagem pretendido.

5           Em algumas modalidades, as composições da invenção devem conter ingrediente ativo ou pró-fármaco suficiente para proporcionar uma dose de cerca de 100 nanogramas por quilograma (ng/kg) a cerca de 50 miligramas por quilograma (mg/kg), de preferência cerca de 10 microgramas por quilo-  
10 grama ( $\mu\text{g/kg}$ ) a cerca de 5 mg/kg do composto ou sal para o indivíduo.

          Em outras modalidades, as composições da invenção devem conter ingrediente ativo ou pró-fármaco suficiente para proporcionar uma dose, por exemplo, entre cerca de 0,01  
15  $\text{mg/m}^2$  e cerca de 5,0  $\text{mg/m}^2$ , computado de acordo com o método de Dubois, no qual a área superficial do corpo de um indivíduo ( $\text{m}^2$ ) é computada usando o peso corporal do indivíduo:  $\text{m}^2 = (\text{peso em kg}^{0,425} \times \text{altura em cm}^{0,725}) \times 0,007184$ , embora em algumas modalidades os métodos podem ser realizados adminis-  
20 trando um composto ou sal ou composição em uma dose fora desta faixa. Em algumas destas modalidades, o método inclui administrar composto suficiente para proporcionar uma dose entre cerca de 0,1  $\text{mg/m}^2$  e cerca de 2,0  $\text{mg/m}^2$  ao indivíduo, por exemplo, uma dose entre cerca de 0,4  $\text{mg/m}^2$  e cerca de  
25 1,2  $\text{mg/m}^2$ .

Várias formas de dosagem podem ser usadas, tais como comprimidos, pastilhas, cápsulas, formulações parenterais, xaropes, cremes, pomadas, formulações de aerossol, em-

plastros transdérmicos, emplastos transmucosa, e similares. Estas formas de dosagem podem ser preparadas com carreadores e aditivos farmacêuticamente aceitáveis convencionais, usando métodos convencionais, que incluem genericamente a etapa  
5 de associar o ingrediente ativo com o carreador.

Os compostos ou sais da invenção podem ser administrados como o único agente terapêutico no esquema de tratamento, ou os compostos ou sais aqui descritos podem ser administrados em combinação com outro ou outros agentes ativo,  
10 vo, incluindo modificadores de respostas imunes adicionais, antivirais, antibióticos, anticorpos, proteínas, peptídeos, oligonucleotídeos, etc.

Os compostos ou sais da invenção demonstraram induzir a produção de certas citocinas em experimentos realizados de acordo com os testes enunciados abaixo. Estes resultados indicam que os compostos ou sais são úteis para modular a resposta imune de inúmeras maneiras diferentes, tornando-os úteis no tratamento de uma série de distúrbios.  
15

As citocinas cuja produção pode ser induzida pela administração de compostos ou sais da invenção incluem genericamente interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) e fator  $\alpha$  de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), bem como certas interleucinas (IL). As citocinas cuja biossíntese pode ser induzida por compostos ou sais da invenção incluem IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10 e IL-12, e  
20 uma série de outras citocinas. Dentre outros efeitos, estas e outras citocinas podem inibir a produção de vírus e o crescimento de células tumorosas, tornando os compostos ou sais úteis no tratamento de doenças virais e doenças neoplá-  
25

sicas. Conseqüentemente, a invenção fornece um método para induzir a biossíntese de citocinas em um animal, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto ou sal da invenção ao animal. O animal ao qual o composto ou sal é  
5 administrado para a indução da biossíntese de citocinas pode ter uma doença como descrita abaixo, por exemplo, uma doença viral ou uma doença neoplásica, e a administração do composto ou sal pode proporcionar um tratamento terapêutico. Alternativamente, o composto ou sal pode ser administrado ao  
10 animal antes que o animal adquira a doença, de tal modo que a administração do composto ou sal possa proporcionar um tratamento profilático.

Além da capacidade de induzir a produção de citocinas, os compostos ou sais aqui descritos podem afetar outros aspectos da resposta imune inata. Por exemplo, a atividade de células exterminadoras naturais pode ser estimulada, um efeito que pode ser devido à indução de citocinas. Os compostos ou sais podem também ativar macrófagos, os quais, por sua vez, estimulam a secreção de óxido nítrico e a produção de citocinas adicionais. Além, disso, os compostos ou  
20 sais podem causar a proliferação e diferenciação de linfócitos B.

Os compostos ou sais aqui descritos podem ter também um efeito sobre a resposta imune adquirida. Por exemplo,  
25 a produção da citocina IFN- $\gamma$  de T auxiliadoras tipo 1 ( $T_H1$ ) pode ser induzida indiretamente, e a produção das citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 de auxiliadoras T tipo 2 ( $T_H2$ ) pode ser inibida após a administração dos compostos ou sais.

Seja para efetuar a profilaxia ou o tratamento terapêutico de uma doença, e seja para efetuar imunidade inata ou adquirida, o composto ou sal ou composição pode ser administrada isoladamente ou em combinação com um ou mais componentes ativos, por exemplo, em um adjuvante de vacina. Quando administrado com outros componentes, o composto ou sal ou composição e outro componente ou componentes podem ser administrados separadamente; juntos, porém independentemente, tal como em uma solução; ou juntos e associados entre si, tal como (a) ligados de forma covalente ou (b) associados de forma não-cóvalente; por exemplo, em uma suspensão coloidal.

As condições para as quais os compostos ou sais ou composições aqui identificados podem ser usados como tratamentos incluem, porém sem limitações:

(a) doenças virais, tais como, por exemplo, doenças resultantes de infecção por um adenovírus, um herpesvírus (por exemplo, HSV-I, HSV-II, CMV ou VZV), um poxvírus (por exemplo, um ortopoxvírus, tal como varíola ou vacínia, ou molusco contagioso), um picornavírus (por exemplo, rinovírus ou enterovírus), um ortomixovírus (por exemplo, vírus influenza), um paramixovírus (por exemplo, vírus parainfluenza, vírus da caxumba, vírus do sarampo, e vírus sincicial respiratório (RSV)), um coronavírus (por exemplo, SARS), um papovavírus (por exemplo, papilomavírus, tais como aqueles que causam verrugas genitais, verrugas comuns ou verrugas plantares), um hepadnavírus (por exemplo, vírus da hepatite B), um flavivírus (por exemplo, vírus da hepatite C ou vírus do dengue), ou um retrovírus (por exemplo, um lentivírus,

tal como HIV);

(b) doenças bacterianas, tais como, por exemplo, doenças resultantes de infecção por bactérias, por exemplo, do gênero *Escherichia*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Shigella*, *Listeria*, *Aerobacter*, *Helicobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Pneumococcus*, *Neisseria*, *Clostridium*, *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Mycobacterium*, *Campylobacter*, *Vibrio*, *Serratia*, *Providencia*, *Chromobacterium*, *Brucella*, *Yersinia*, *Haemophilus* ou *Bordetella*;

(c) outras doenças infecciosas, tais como, por exemplo, clamídia, doenças fúngicas, incluindo, porém sem limitações, candidíase, aspergilose, histoplasmose, meningite criptocócica, ou doenças parasíticas, incluindo, porém sem limitações, malária, pneumocistose, leishmaniose, criptosporidiose, toxoplasmose, e infecção por tripanossomo.

(d) doenças neoplásicas, tais como neoplasias intra-epiteliais, displasia cervical, ceratose actínica, carcinoma de células basais, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células renais, sarcoma de Kaposi, melanoma, leucemias, incluindo, porém sem limitações, leucemia mielóide, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielóide crônica, leucemia linfocítica crônica, mieloma múltiplo, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, linfoma de células T cutâneas, linfoma de células B, e leucemia de células pilosas, e outros cânceres;

(e) doenças atópicas mediadas por  $T_H2$ , tais como dermatite ou eczema atópico, eosinofilia, asma, alergia, ri-

nite alérgica, síndrome de Ommen;

(f) certas doenças auto-imunes, tais como lúpus eritematoso sistêmico, trombocitose, esclerose múltipla, lúpus discóide, alopecia em áreas; e

5           (g) doenças associadas com restauração de feridas, tais como, por exemplo, inibição da formação de quelóides, e outros tipos de cicatrização (por exemplo, intensificação da cicatrização de feridas, incluindo feridas crônicas).

10           Adicionalmente, um composto ou sal aqui identificado pode ser útil como um adjuvante de vacina para uso em conjunto com qualquer material que gera resposta imune humoral e/ou mediada por células, tais como, por exemplo, imunogenes virais vivos, bacterianos ou parasitários; imunogenes virais inativados, derivados de tumores, protozoários, derivados de organismos, fúngicos ou bacterianos; toxóides; toxinas; auto-antígenos; polissacarídeos; proteínas; glicoproteínas; peptídeos; vacinas celulares; vacinas de DNA; vacinas autólogas; proteínas recombinantes; e similares, para  
15           uso em conexão com, por exemplo, BCG, cólera, peste, tifóide, hepatite A, hepatite B, hepatite C, influenza A, influenza B, parainfluenza, poliomielite, raiva, sarampo, caxumba, rubéola, febre amarela, tétano, difteria, influenza B de hemófilo, tuberculose, vacinas meningocócica e pneumocócica,  
20           adenovírus, HIV, catapora, citomegalovírus, dengue, leucemia felina, peste aviária, HSV-1 e HSV-2, cólera dos porcos, encefalite japonesa, vírus sincicial respiratório, rotavírus, papilomavírus, febre amarela, e doença de Alzheimer.

Os compostos ou sais aqui identificados podem ser particularmente úteis em indivíduos que têm função imunológica comprometida. Por exemplo, os compostos ou sais podem ser usados para tratar infecções oportunistas e tumores que ocorrem depois da supressão da imunidade mediada por células, por exemplo, em pacientes de transplantes, pacientes de câncer, e pacientes de HIV.

Assim sendo, uma ou mais das doenças ou tipos de doenças acima, por exemplo, uma doença viral ou uma doença neoplásica pode ser tratada em um animal que necessita de tratamento (tendo a doença), administrando uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou sal da invenção ao animal.

Um animal pode ser também vacinado administrando uma quantidade eficaz de um composto ou sal aqui descrito, como um adjuvante da vacina. Em uma modalidade, fornece-se um método para vacinar um animal, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto ou sal aqui descrito ao animal, como um adjuvante da vacina.

Uma quantidade de um composto ou sal, eficaz para induzir a biossíntese de citocinas, é uma quantidade suficiente para fazer com que um ou mais tipos de células, tais como monócitos, macrófagos, células dendríticas, e células B produzam uma quantidade de uma ou mais citocinas, tais como, por exemplo, IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10 e IL-12, que é aumentada (induzida) acima de um nível basal de tais citocinas. A quantidade precisa variará de acordo com fatores conhecidos nessas técnicas, as espera-se que seja uma dose de



cerca de 100 ng/kg a cerca de 50 mg/kg, de preferência cerca de 10 µg/kg a cerca de 5 mg/kg. Em outras modalidades, espera-se que a quantidade seja uma dose, por exemplo, entre cerca de 0,01 mg/m<sup>2</sup> e cerca de 5,0 mg/m<sup>2</sup> (computado de acordo com o método de Dubois descrito acima), embora em algumas modalidades a indução ou inibição da biossíntese de citocinas possa ser realizada administrando um composto ou sal em uma dose fora desta faixa. Em algumas destas modalidades, o método inclui administrar suficiente composto ou sal ou composição para proporcionar uma dose entre cerca de 0,1 mg/m<sup>2</sup> e cerca de 2,0 mg/m<sup>2</sup> ao indivíduo, por exemplo, uma dose entre cerca de 0,4 mg/m<sup>2</sup> e cerca de 1,2 mg/m<sup>2</sup>.

A invenção fornece também um método para tratar uma infecção viral em um animal e um método para tratar uma doença neoplásica em um animal, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto ou sal da invenção ao animal. Uma quantidade eficaz para tratar ou inibir uma infecção viral é uma quantidade que causará uma redução em uma ou mais manifestações da infecção viral, tais como lesões virais, carga viral, taxa de produção do vírus, e mortalidade, em comparação com animais de controle não-tratados. A quantidade precisa que é eficaz para tal tratamento variará de acordo com fatores conhecidos nessas técnicas, mas espera-se que seja uma dose de cerca de 100 ng/kg a cerca de 50 mg/kg, de preferência cerca de 10 µg/kg a cerca de 5 mg/kg. Uma quantidade de um composto ou sal, eficaz para tratar uma condição neoplásica é uma quantidade que causará uma redução no tamanho do tumor ou no número de focos tumorosos. Nova-

mente, a quantidade precisa variará de acordo com fatores conhecidos, mas espera-se que seja uma dose de 100 ng/kg a cerca de 50 mg/kg, de preferência cerca de 10 µg/kg a cerca de 5 mg/kg. Em outras modalidades, espera-se que a quantidade seja uma dose, por exemplo, entre cerca de 0,01 mg/m<sup>2</sup> e cerca de 5,0 mg/m<sup>2</sup> (computado de acordo com o método de Dubois descrito acima), embora em algumas modalidades qualquer um desses dois métodos pode ser realizado administrando um composto ou sal em uma dose fora desta faixa. Em algumas destas modalidades, o método inclui administrar suficiente composto ou sal para proporcionar uma dose entre cerca de 0,1 mg/m<sup>2</sup> e cerca de 2,0 mg/m<sup>2</sup> ao indivíduo, por exemplo, uma dose entre cerca de 0,4 mg/m<sup>2</sup> e cerca de 1,2 mg/m<sup>2</sup>.

Assim sendo, uma ou mais das doenças ou tipos de doenças acima, por exemplo, uma doença viral ou uma doença neoplásica pode ser tratada em um animal que necessita do tratamento (tendo a doença), administrando uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou sal da Fórmula I, II, III, IV, qualquer uma das modalidades aqui descritas, ou uma combinação delas, ao animal. Um animal pode ser também vacinado, administrando uma quantidade eficaz de um composto ou sal da Fórmula I, II, III, IV, qualquer uma das modalidades aqui descritas, ou uma combinação delas, ao animal, como um adjuvante da vacina. Em uma modalidade, fornece-se um método para vacinar um animal, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto ou sal aqui descrito ao animal, como um adjuvante da vacina.

Os métodos da invenção podem ser realizados em

qualquer indivíduo apropriado. Os indivíduos apropriados incluem, porém sem limitações, animais tais como, porém sem limitações, humanos, primatas não-humanos, roedores, cães, gatos, cavalos, porcos, ovinos, caprinos ou bovinos.

5 Além das formulações e usos aqui especificamente descritos, outras formulações, usos e dispositivos de administração apropriados para os compostos da presente invenção estão descritos, por exemplo, nas publicações internacionais n<sup>os</sup> WO 03/077944 e WO 02/036592, na patente n<sup>o</sup> US 6.245.776,  
10 e nas publicações n<sup>os</sup> US 2003/0139364, 2003/185835, 2004/0258698, 2004/0265351, 2004/076633 e 2005/0009858.

Objetos e vantagens desta invenção são ilustrados adicionalmente pelos exemplos que se seguem, mas os materiais específicos e suas quantidades enunciadas nestes exemplos,  
15 plos, bem como outras condições e detalhes, não devem ser interpretados como sendo indevidamente limitativos desta invenção.

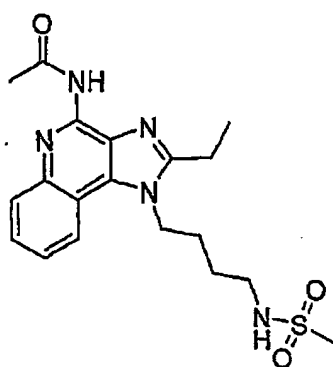
#### Exemplos

Nos exemplos abaixo, a cromatografia flash (instantânea) automatizada foi conduzida usando um sistema COMBIFLASH (um produto para purificação instantânea de alto desempenho, automatizado, disponível na Teledyne Isco, Inc., Lincoln, Nebraska, EUA) ou um sistema HORIZON HPFC (um produto para purificação instantânea, automatizado, disponível  
20 na Biotage, Inc., Charlottesville, Virgínia, EUA). O eluente usado para cada purificação está indicado no exemplo. Em algumas separações cromatográficas, foi usada uma mistura de solventes clorofórmio/metanol/hidróxido de amônio concentra-

do (CMA) 80/18/2 (v/v/v), como componente polar do eluente. Nestas separações, CMA foi misturada com clorofórmio na razão indicada.

Exemplo 1

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

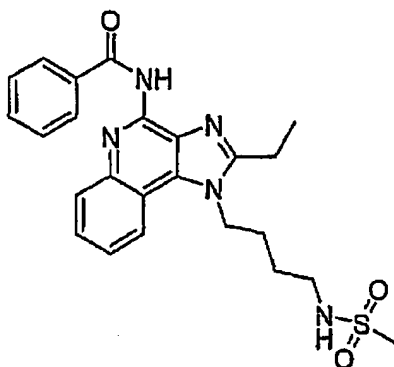


Anidrido acético (10 mL) e N-metil-2-pirrolidinona (NMP) (50 mL) foram adicionados seqüencialmente à N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-butil]-metanossulfonamida (0,5 g), e a mistura reativa foi agitada por 1 hora. A mistura reativa foi diluída com acetato de etila (cerca de 550 mL) e depois lavada com água (1 litro no total em parcelas de 100-150 mL). A camada orgânica foi separada, secada com sulfato de magnésio, filtrada e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash automatizada (sílica-gel, eluindo com um gradiente de 0-10% de metanol em dicloro-metano, contendo 1% de hidróxido de amônio), para produzir cerca de 100 mg de um óleo. O óleo foi dissolvido em acetonitrila. Adicionou-se etóxi-etano à solução e ela foi concentrada sob pressão re-

duzida, para produzir 100 mg de N-(2-etil-1-{4-[(metil-sulfonil)-amino]-butil}-1H-imidazo-[4,5-c]-quinolin-4-il)-acetamida como um sólido branco; ponto de fusão (p.f.): 90-91 °C. Análise calculada para  $C_{19}H_{25}N_5O_3S$ : C, 56,55; H, 6,24; N, 17,36. Encontrado: C, 56,12; H, 5,95; N, 16,98.

### Exemplo 2

N-(2-etil-1-{4-[(metil-sulfonil)-amino]-butil}-1H-imidazo-[4,5-c]-quinolin-4-il)-benzamida

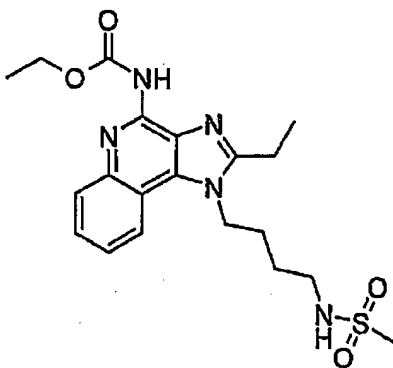


NMP (5 mL) e anidrido benzóico (0,63 g, 1 equivalente (eq)) foram adicionados sequencialmente à N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-butil]-metanossulfonamida (1 g, 1 eq), e a mistura reativa foi agitada à temperatura ambiente. Depois de 4 horas, adicionou-se mais NMP (cerca de 1 mL). Depois de 5 horas, adicionou-se mais anidrido benzóico (0,63 g), e a mistura reativa foi agitada de um dia para o outro. A mistura reativa foi diluída com etóxi-etano (cerca de 50 mL). Um sólido branco foi isolado por filtração, enxaguado com etóxi-etano, e depois secado sob vácuo, para produzir cerca de 1 g de um sólido branco. Este material foi purificado por cromatografia flash automa-

tizada (sílica-gel, eluindo com um gradiente de 0-10% de metanol em dicloro-metano, contendo 1% de hidróxido de amônio), para produzir cerca de 507 mg de N-(2-etil-1-{4-[(metil-sulfonil)-amino]-butil}-1H-imidazo-[4,5-c]-quinolin-4-il)-benzamida, como um pó branco; p.f.: 249-250 °C. Análise calculada para  $C_{24}H_{27}N_5O_3S \cdot 0,10 H_2O$ : C, 61,68; H, 5,87; N, 14,98. Encontrado: C, 61,42; H, 5,80; N, 14,96.

### Exemplo 3

2-etil-1-{4-[(metil-sulfonil)-amino]-butil}-1H-imidazo-  
10 [4,5-c]-quinolin-4-il)-carbamato de etila

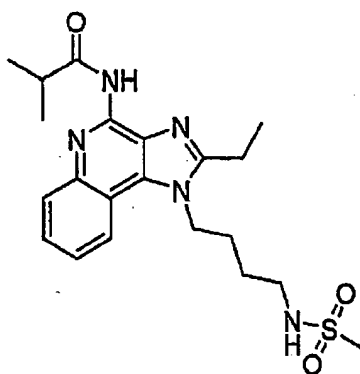


Adicionou-se trietil-amina (3,86 mL, 10 eq) a uma suspensão gelada (banho de gelo/água) de N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-butil]-metanossulfonamida (1 g, 1 eq) em N-dimetil-formamida (DMF) (10 mL). Adicionou-se cloro-formiato de etila (1,5 g, 5 eq) na forma de gotas, para dar uma solução límpida. A mistura reativa foi deixada aquecer até a temperatura ambiente agitando por 2 horas. Adicionou-se mais trietil-amina (3,86 mL, 10 eq) e cloro-formiato de etila (3,86 mL, 10 eq) e a mistura reativa foi agitada durante a noite inteira. A mistura reativa foi ver-

tida sobre gelo picado e depois extraída com dicloro-metano  
 (50 mL). A camada orgânica foi lavada sequencialmente com  
 água (2 x 50 mL), carbonato de sódio a 4% (50 mL), água (50  
 mL) e salmoura (50 mL), e depois concentrada sob pressão re-  
 5 duzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash au-  
 tomatisada (sílica-gel, eluindo com um gradiente linear de  
 0-25% de CMA em clorofórmio, 2.500 mL), e em seguida, por  
 recristalização em acetonitrila, para produzir 0,815 g de 2-  
 etil-1-{4-[(metil-sulfonil)-amino]-butil}-1H-imidazo-[4,5-c]  
 10 -quinolin-4-il)-carbamato de etila, como um sólido cristali-  
 no branco; p.f.: 185-187 °C. Análise calculada para  
 $C_{20}H_{27}N_5O_4S$ : C, 55,41; H, 6,28; N, 16,15. Encontrado: C,  
 55,30; H, 6,29; N, 16,24.

#### Exemplo 4

15 N-(2-etil-1-{4-[(metil-sulfonil)-amino]-butil}-1H-  
 imidazo-[4,5-c]-quinolin-4-il)-metil-propanamida

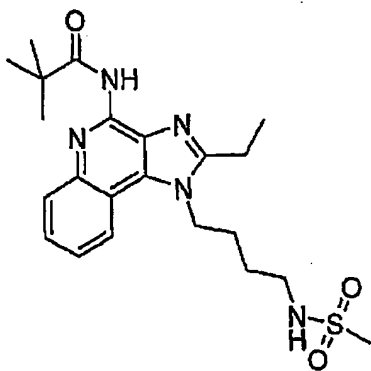


NMP (3 mL) e anidrido isobutírico (459 µL, 1 eq)  
 foram adicionados sequencialmente à N-[4-(4-amino-2-etil-1H-  
 imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-butil] -metanossulfonamida (1  
 20 g, 1 eq), e a mistura reativa foi agitada à temperatura am-

biente. Depois de 4 horas, adicionou-se mais anidrido isobutírico (cerca de 0,5 eq), e a mistura reativa foi agitada de um dia para o outro. A mistura reativa foi diluída com etóxi-etano (cerca de 25 mL) e agitada por 15 min. O solvente  
 5 foi decantado do precipitado branco resultante. O sólido foi secado sob vácuo e depois purificado por cromatografia flash automatizada (sílica-gel, eluindo com um gradiente de 0-10% de metanol em dicloro-metano, contendo 1% de hidróxido de amônio), para produzir 1,1 g de N-(2-etil-1-{4-[(metil-sulfonil)-amino]-butil}-1H-imidazo-[4,5-c]-quinolin-4-il)-  
 10 metil-propanamida, como um pó branco; p.f.: 122-124 °C. Análise calculada para  $C_{21}H_{29}N_5O_3S$ : C, 58,45; H, 6,77; N, 16,23. Encontrado: C, 57,69; H, 6,82; N, 16,06.

#### Exemplo 5

15 N-(2-etil-1-{4-[(metil-sulfonil)-amino]-butil}-1H-imidazo-[4,5-c]-quinolin-4-il)-2,2-dimetil-propanamida



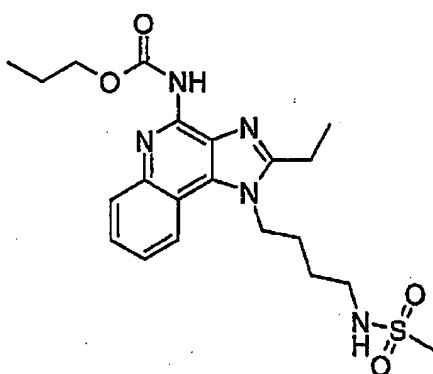
NMP (3 mL) e anidrido trimetil-acético (564  $\mu$ L, 1 eq) foram adicionados sequencialmente à N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-butil]-metanossulfonamida  
 20 (1 g, 1 eq), e a mistura reativa foi agitada à temperatura



ambiente. Depois de 4 horas, adicionou-se mais anidrido tri-  
 metil-acético (cerca de 0,5 eq), e a mistura reativa foi a-  
 gitada de um dia para o outro. A mistura reativa foi diluída  
 com etóxi-etano (cerca de 25 mL) e agitada por 15 min. O  
 5 solvente foi decantado do precipitado branco resultante. O  
 sólido foi secado sob vácuo e depois purificado por cromato-  
 grafia flash automatizada (sílica-gel, eluindo com um gradi-  
 ente de 0-10% de metanol em dicloro-metano, contendo 1% de  
 hidróxido de amônio), para produzir 0,822 g de N-(2-etil-1-  
 10 {4-[(metil-sulfonil)-amino]-butil}-1H-imidazo-[4,5-c]-quinolin-  
 4-il)-2,2-dimetil-propanamida, como um pó branco; p.f.: 220-  
 221 °C. Análise calculada para  $C_{22}H_{31}N_5O_3S$ : C, 59,30; H, 7,01;  
 N, 15,72. Encontrado: C, 59,44; H, 6,90; N, 15,87.

#### Exemplo 6

15. 2-etil-1-{4-[(metil-sulfonil)-amino]-butil}-1H-imidazo-  
 [4,5-c]-quinolin-4-il)-carbamato de propila

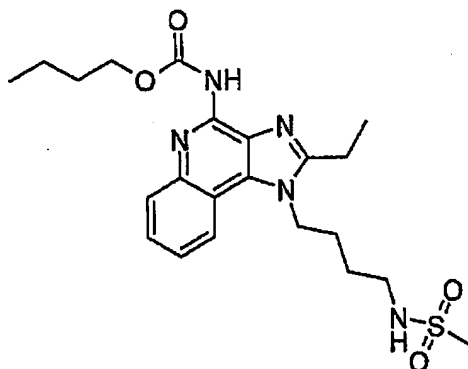


Adicionou-se trietil-amina (1,93 mL, 5 eq) a uma  
 suspensão gelada (banho de gelo/água) de N-[4-(4-amino-2-  
 etil-1H-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-butil]-metanossulfonamida  
 20 (1 g, 1 eq) em NMP (6,0 mL). Adicionou-se cloro-formiato de

propila (1,02 g, 3 eq) na forma de gotas. A mistura reativa foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 24 horas. A mistura reativa foi diluída com água (25 mL) e depois extraída com dicloro-metano (50 mL). A camada orgânica foi lavada seqüencialmente com água (2 x 50 mL), carbonato de sódio a 4% (50 mL), água (50 mL) e salmoura (50 mL), e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash automatizada (sílica-gel, eluindo com um gradiente linear de 0-25% de CMA em clorofórmio, 2.000 mL), e em seguida, por recristalização em acetonitrila, para produzir 0,427 g de 2-etil-1-{4-[(metil-sulfonil)-amino]-butil}-1H-imidazo-[4,5-c]-quinolin-4-il)-carbamato de propila, como um sólido branco; p.f.: 155-157 °C. Análise calculada para  $C_{21}H_{29}N_5O_4S$ : C, 56,36; H, 6,53; N, 15,65. Encontrado: C, 56,37; H, 6,37; N, 15,70.

#### Exemplo 7

2-etil-1-{4-[(metil-sulfonil)-amino]-butil}-1H-imidazo-[4,5-c]-quinolin-4-il)-carbamato de butila

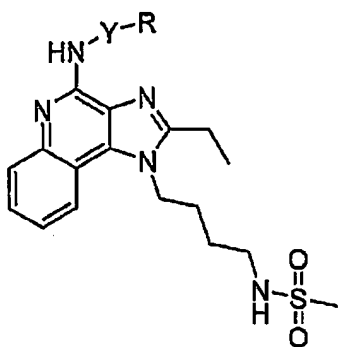


Adicionou-se trietil-amina (1,93 mL, 5 eq) a uma suspensão gelada (banho de gelo/água) de N-[4-(4-amino-2-

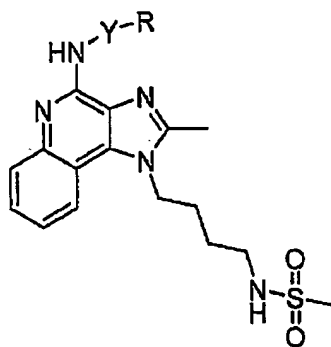
etil-1H-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-butil]-metanossulfonamida (1 g, 1 eq) em NMP (6,0 mL). Adicionou-se cloro-formiato de n-butila (1,13 g, 3 eq) na forma de gotas. A mistura reativa foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 5 24 horas. A mistura reativa foi diluída com água (25 mL) e depois extraída com dicloro-metano (50 mL). A camada orgânica foi lavada seqüencialmente com água (2 x 50 mL), carbonato de sódio a 4% (50 mL), água (50 mL) e salmoura (50 mL), e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash automatizada (sílica-gel, eluindo com um gradiente linear de 0-25% de CMA em clorofórmio, 2.000 mL), e em seguida, por recristalização em acetoneitrila, para produzir 0,35 g de 2-etil-1-{4-[(metil-sulfonil)-amino]-butil}-1H-imidazo-[4,5-c]-quinolin-4-il)-carbamato de butila, como um sólido branco; p.f.: 164-166 10 °C. Análise calculada para  $C_{22}H_{31}N_5O_4S$ : C, 57,25; H, 6,77; N, 15,17. Encontrado: C, 57,13; H, 6,61; N, 15,20.

#### Compostos Exemplificativos

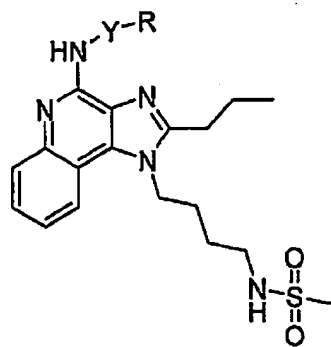
Certos compostos exemplificativos, incluindo alguns daqueles descritos acima nos exemplos, têm uma das seguintes Fórmulas (IIa, IIIa, ou IVa) e um substituinte -Y-R 20 indicado na tabela que se segue, onde cada linha da tabela equivale a uma Fórmula (IIa, IIIa, IVa), para representar uma modalidade específica da invenção.



IIa



IIIa



IVa

|                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------|
| -Y-R                                                                    |
| -C(O)-CH <sub>3</sub>                                                   |
| -C(O)-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                   |
| -C(O)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                   |
| -C(O)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                   |
| -C(O)-CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   |
| -C(O)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   |
| -C(O)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   |
| -C(O)-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                                  |
| -C(O)-fenil                                                             |
| -C(O)-CH <sub>2</sub> -fenil                                            |
| -C(O)-O-CH <sub>3</sub>                                                 |
| -C(O)-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                 |
| -C(O)-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 |
| -C(O)-O-CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 |
| -C(O)-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| -C(O)-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| -C(O)-O-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                                |
| -C(O)-O-fenil                                                           |
| -C(O)-O-CH <sub>2</sub> -fenil                                          |

Os compostos da invenção demonstraram gerar modulação da biossíntese de citocinas, como demonstrado pelos maiores níveis de interferon  $\alpha$  e/ou do fator de necrose tumoral em células humanas, quando testados usando o método  
5 descrito abaixo.

#### Indução de citocinas em células humanas

Um sistema de células sanguíneas humanas in vitro é usado para avaliar a indução de citocinas. A atividade baseia-se na medição de interferon  $\alpha$  e do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (IFN- $\alpha$  e TNF- $\alpha$ , respectivamente) secretados no meio  
10 de cultura, como descrito por Testerman et al. em "Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609", Journal of Leukocyte Biology 58:365-372 (setembro de 1995).

#### Preparação das Células Sanguíneas para Cultura

15 O sangue total de doadores humanos saudáveis é coletado por venipuntura dentro de tubos Vacutainer com EDTA. As células mononucleares do sangue periférico (PBMC) são separadas do sangue total por centrifugação por gradiente de densidade, usando HISTOPAQUE-1077 (Sigma, St. Louis, MO, EUA)  
20 A) ou Ficoll-Paque Plus (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ, EUA). O sangue é diluído 1:1 com Solução Salina Tamponada com Fosfato de Dulbecco (DPBS) ou Solução de Sais Equilibrada de Hank (HBSS). Alternativamente, o sangue total é colocado em tubos de frita para centrifugação Accuspin (Sigma)  
25 ou LeucoSep (Greiner Bio-One, Inc., Longwood, FL, EUA), contendo meio de gradiente de densidade. A camada de PBMC é coletada e lavada duas vezes com DPBS ou HBSS e recolocadas em suspensão a  $4 \times 10^6$  células/mL em RPMI completo. A suspensão

de PBMC é adicionada a placas de cultura de tecidos estéreis com fundo chato e 96 poços, contendo um volume igual de meio RPMI completo, contendo um composto em teste.

#### Preparação dos Compostos

5 Os compostos são solubilizados em sulfóxido de dimetila (DMSO). A concentração em DMSO não deve exceder uma concentração final de 1% para adição aos poços de cultura. Os compostos são testados genericamente em concentrações na faixa entre 30 e 0,014  $\mu\text{M}$ . Os controles incluem amostras de  
10 células apenas com meio, amostras de células apenas com DMSO (nenhum composto) e amostras de células com composto referencial.

#### Incubação

A solução do composto em teste é adicionada em uma  
15 concentração 60  $\mu\text{M}$  ao primeiro poço que contém RPMI completo e são feitas diluições seriais de 3 vezes nos poços. A suspensão das PBMCs é então adicionada aos poços em um volume igual, levando as concentrações dos compostos em teste até a faixa desejada (usualmente 30 a 0,014  $\mu\text{M}$ ). A concentração  
20 final da suspensão de PBMCs é  $2 \times 10^6$  células/mL. As placas são cobertas com tampas de plástico estéreis, misturadas suavemente e depois incubadas por 18 a 24 horas a 37 °C em uma atmosfera de 5% de dióxido de carbono.

#### Separação

25 Depois da incubação, as placas são centrifugadas por 10 min a 1.000 rpm (aproximadamente 200 x g) a 4 °C. O sobrenadante isento de células é removido e transferido para tubos de polipropileno estéreis. As amostras são mantidas em

uma temperatura entre -30 e -70 °C até a análise. As amostras são analisadas quanto a IFN- $\alpha$  por ELISA e quanto a TNF- $\alpha$  pelo ensaio IGEN/Bio Veris.

#### Análise de Interferon $\alpha$ e Fator de Necrose Tumoral

5     $\alpha$

A concentração de IFN- $\alpha$  é determinada com um sanduíche ELISA do subtipo multicolorimétrico humano (número do catálogo: 41105) da PBL Biomedical Laboratories, Piscataway, NJ, EUA. Os resultados são expressos em pg/mL.

10            A concentração de TNF- $\alpha$  é determinada pelo Imunoensaio ORIGEN M-Series e lida em um analisador IGEN M-8 da Bio Veris Corporation conhecida anteriormente como IGEN International, Gaithersburg, MD, EUA. O imunoensaio usa uma captura de TNF- $\alpha$  humano e um par de anticorpos de detecção  
15    (Números do Catálogo: AHC3419 e AHC3712) da Biosource International, Camarillo, CA, EUA. Os resultados são expressos em pg/mL.

#### Dados do Ensaio e Análise

No total, os resultados dos dados do ensaio consistem em valores da concentração de TNF- $\alpha$  e IFN- $\alpha$  (eixo y)  
20    em função da concentração do composto (eixo x).

A análise dos dados tem duas etapas. Primeiramente, o maior valor de DMSO médio (poços de controle com DMSO) ou o referencial experimental (usualmente 20 pg/mL para IFN- $\alpha$  e 40 pg/mL para TNF- $\alpha$ ) é subtraído de cada leitura. Caso  
25    valores negativos resultem da subtração do referencial, a leitura é relatada como "\*", e é anotada como não detectável de forma confiável. Em cálculos e estatísticas subsequentes,

"\*" é tratado como um zero. Em segundo lugar, todos os valores referenciais subtraídos são multiplicados por uma única taxa de ajuste para diminuir a variabilidade de experimento para experimento. A taxa de ajuste é a área do composto referencial no novo experimento dividido pela área esperada do composto referencial, baseado nos últimos 61 experimentos (leituras não-ajustadas). Isto resulta no escalonamento da leitura (eixo y) para os novos dados sem mudar o formato da curva de resposta à dose. O composto usado é 2-[4-amino-2-etóxi-metil-6,7,8,9-tetraidro- $\alpha,\alpha$ -dimetil-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-1-il]-etanol hidratado (patente nº US 5.352.784, Exemplo 91) e a área esperada é a soma dos valores médios da dose a partir dos últimos 61 experimentos.

A concentração mínima eficaz é calculada baseado nos resultados referenciais subtraídos do referencial (micromolar) é a mais baixa das concentrações do composto testado, que induz uma resposta sobre uma concentração fixa de citocina para a citocina testada (usualmente 20 pg/mL para IFN- $\alpha$  e 40 pg/mL para TNF- $\alpha$ ). A resposta máxima é a quantidade máxima de citocina (pg/mL) produzida na resposta à dose.

#### Indução de citocinas em células humanas

(Triagem de Alto volume de Produção)

O método de teste "Indução de Citocinas em Células Humanas" descrito acima foi modificado da maneira que se segue para a triagem com alto volume de produção.

#### Preparação de Células Sangüíneas para Cultura

O sangue total de doadores humanos sadios é cole-



tado por venipuntura dentro de tubos Vacutainer ou seringas com EDTA. As células mononucleares do sangue periférico (PBMC) são separadas do sangue total por centrifugação por gradiente de densidade, usando HISTOPAQUE-1077 (Sigma, St. Louis, MO, EUA) ou Ficoll-Paque Plus (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ, EUA). O sangue total é colocado em tubos de frita para centrifugação Accuspin (Sigma) ou LeucoSep (Greiner Bio-One, Inc., Longwood, FL, EUA), contendo meio de gradiente de densidade. A camada de PBMC é coletada e lavada duas vezes com DPBS ou HBSS e recolocadas em suspensão a  $4 \times 10^6$  células/mL em RPMI completo (duas vezes a densidade final das células). A suspensão de PBMC é adicionada a placas de cultura de tecidos estéreis com fundo chato e 96 poços.

#### Preparação dos Compostos

Os compostos são solubilizados em sulfóxido de dimetila (DMSO). Os compostos são testados genericamente em concentrações na faixa entre 30 e 0,014  $\mu\text{M}$ . Os controles incluem amostras de células apenas com meio, amostras de células apenas com DMSO (nenhum composto) e amostras de células com composto referencial, 2-[4-amino-2-etóxi-metil-6,7,8,9-tetraidro- $\alpha,\alpha$ -dimetil-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-1-il]-etanol hidratado (patente nº US 5.352.784, Exemplo 91). A solução do composto em teste é adicionada em uma concentração 7,5 mM ao primeiro poço de uma placa de dosagem e são feitas diluições seriais de 3 vezes para as 7 concentrações subsseqüentes em DMSO. O meio RPMI completo é então adicionado às diluições do composto em teste para atingir uma concentração final do composto 2 vezes mais alta (60 a 0,028

µM) do que a faixa de concentração final testada.

#### Incubação

A solução do composto é então adicionada aos poços que contêm a suspensão de PBMCs, levando as concentrações do  
5 composto em teste para a faixa desejada (usualmente 30 a 0,014 µM) e a concentração de DMSO para 0,4%. A concentração final da suspensão de PBMCs é  $2 \times 10^6$  células/mL. As placas são cobertas com tampas de plástico estéreis, misturadas suavemente e depois incubadas por 18 a 24 horas a 37 °C em uma  
10 atmosfera de 5% de dióxido de carbono.

#### Separação

Depois da incubação, as placas são centrifugadas por 10 min a 1.000 rpm (aproximadamente 200 x g) a 4 °C. Placas de 96 poços 4-plex Human Panel MSD MULTI-SPOT são  
15 pré-revestidas com os anticorpos de captura apropriados da MesoScale Discovery, Inc. (MSD, Gaithersburg, MD, EUA). Os sobrenadantes isentos de células são removidos e transferidos para as placas MSD. Amostras recém-preparadas são testadas tipicamente, embora elas possam ser mantidas em uma tem-  
20 peratura entre -30 e -70 °C até a análise.

#### Análise de Interferon $\alpha$ e Fator de Necrose Tumoral

##### $\alpha$

As placas MSD MULTI-SPOT contêm dentro de cada poço anticorpos de captura para TNF- $\alpha$  humano e IFN- $\alpha$  humano,  
25 as quais foram pré-revestidas sobre inóculos específicos. Cada poço contém quatro inóculos: um inóculo de anticorpo de captura (MSD) de TNF- $\alpha$  humano, um inóculo de anticorpo de captura (PBL Biomedical Laboratories, Picataway, NJ, EUA) de

IFN- $\alpha$  humano, e dois inóculos de albumina de soro bovino. O par de anticorpos de captura e detecção de TNF- $\alpha$  é da Mesoscale Discovery. O anticorpo de múltiplos subtipos de IFN- $\alpha$  humano (PBL Biomedical Laboratories) captura todos subtipos de IFN- $\alpha$  exceto IFN- $\alpha$  F (IFNA21). Os padrões consistem em TNF- $\alpha$  (R&D Systems, Minneapolis, MN, EUA) e IFN- $\alpha$  (PBL Biomedical Laboratories) humanos recombinantes. As amostras e padrões separados são adicionados na hora da análise a cada placa MSD. Dois anticorpos de detecção de IFN- $\alpha$  humano (n<sup>os</sup> do catálogo: 21112 e 21100, PBL) são usados em uma razão (ponderal) entre si para determinar as concentrações de IFN- $\alpha$ . Os anticorpos de detecção específicos de citocinas são marcados com o reagente SULFO-TAG (MSD). Depois de adicionar os anticorpos de detecção marcados com SULFO-TAG aos poços, os níveis eletroquimioluminescentes de cada poço são lidos usando a leitora SECTOR HTS da MSD. Os resultados são expressos em pg/mL com padrões de citocinas conhecidos.

#### Dados do Ensaio e Análise

No total, os resultados dos dados do ensaio consistem em valores da concentração de TNF- $\alpha$  ou IFN- $\alpha$  (eixo y) em função da concentração do composto (eixo x).

Um escalonamento em relação às placas é realizado dentro de um dado experimento objetivando reduzir a variação de placa para placa, associada com o mesmo experimento. Em primeiro lugar, o maior valor de DMSO médio (poços de controle com DMSO) ou o referencial experimental (usualmente 20 pg/mL para IFN- $\alpha$  e 40 pg/mL para TNF- $\alpha$ ) é subtraído de cada leitura. Os valores negativos que possam resultar da

subtração do referencial são ajustados para zero. Cada placa dentro de um dado experimento tem um composto referencial que serve como controle. Este controle é usado para calcular uma área esperada média sob a curva em todas as placas no ensaio. Um fator de escalonamento em relação às placas é calculado para cada placa como uma razão da área do composto referencial na placa específica para a área média esperada para o experimento inteiro. Os dados de cada placa são então multiplicados pelo fator de escalonamento em relação às placas para todas as placas. Apenas os dados das placas portadoras de um fator de escalonamento entre 0,5 e 2,0 (para ambas citocinas, IFN- $\alpha$  e TNF- $\alpha$ ) são relatados. Os dados de placas com fatores de escalonamento fora do intervalo mencionado acima são testados novamente até que elas apresentem fatores de escalonamento dentro do intervalo mencionado acima. O método acima produz um escalonamento dos valores de y sem alterar o formato da curva. O composto referencial usado é 2-[4-amino-2-etóxi-metil-6,7,8,9-tetraidro- $\alpha,\alpha$ -dimetil-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-1-il]-etanol hidratado (patente nº US 5.352.784, Exemplo 91). A área média esperada é a área média em todas as placas que fazem parte de um dado experimento.

Um segundo escalonamento também pode ser realizado para reduzir a variabilidade entre experimentos. Todos valores subtraídos do referencial são multiplicados por uma única taxa de ajuste para diminuir a variabilidade de experimento para experimento. A taxa de ajuste é a área do composto referencial no novo experimento dividido pela área espe-

rada da composto referencial, baseado em uma média de experimentos anteriores (leituras não-ajustadas). Isto resulta no escalonamento da leitura (eixo y) para os novos dados, sem mudar o formato da curva de resposta à dose. O composto referencial usado é 2-[4-amino-2-etóxi-metil-6,7,8,9-tetraidro- $\alpha,\alpha$ -dimetil-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-1-il]-etanol hidratado (patente nº US 5.352.784, Exemplo 91) e a área esperada é a soma dos valores médios da dose de uma média de experimentos anteriores.

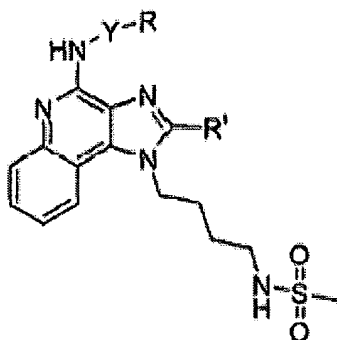
10 A concentração mínima eficaz é calculada baseado nos resultados referenciais subtraídos do referencial para um dado experimento e composto. A concentração mínima eficaz (micromolar) é a mais baixa das concentrações do composto testado, que induz uma resposta sobre uma concentração fixa de citocina para a citocina testada (usualmente 20 pg/mL para IFN- $\alpha$  e 40 pg/mL para TNF- $\alpha$ ). A resposta máxima é a quantidade máxima de citocina (pg/mL) produzida na resposta à dose.

20 Os teores completos das patentes, documentos de patentes, e publicações aqui citadas são incorporados como referência em sua totalidade, como se cada um estivesse incorporado individualmente. Várias modificações e alterações nesta invenção ficarão evidentes para os versados nessas técnicas, sem fugir do âmbito e espírito desta invenção. Deve-se entender que esta invenção não pretende ser indevidamente limitada pelas modalidades ilustrativas e exemplos ilustrativos aqui enunciados, e que tais exemplos e modalidades são apresentados a título exemplificativo apenas com o

âmbito da invenção que se pretende seja limitado apenas pelas reivindicações aqui enunciadas a seguir.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ter a fórmula I



I

5

em que:

Y é selecionado a partir do grupo que consiste de -C(O)- e -C(O)-O-;

R é selecionado a partir do grupo que consiste de  
10 alquila, arila, arilalquilenila, heteroarila, heteroarilalquilenila, heterociclila, e heterociclilalquilenila; onde arila e arilalquilenila são não-substituídas ou substituídas por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, alcóxi, arila, e halogênio; e em  
15 que o átomo na heterociclila ligado ao Y é um átomo de carbono; e

R' é selecionado a partir do grupo que consiste de metila, etila, e n-propila; ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.

2. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de Y ser  $-C(O)-$ .

3. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de Y ser  $-C(O)-O-$ .

5           4. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de R ser alquila, arila, ou arilalquilenila.

5. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de R ser alquila  $C_{1-10}$ .

10           6. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de R ser alquila  $C_{1-5}$ .

7. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de R ser selecionado a partir do grupo que consiste de metila, etila, n-propila, isopropila, 15 n-butila, isobutila e t-butila.

8. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de R ser arila.

9. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de R ser fenila.

20           10. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de R ser arilalquilenila.

11. Composto ou sal, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de R ser benzila.

25           12. Composto ou sal, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de R' ser etila.



13. Composto ou sal, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de R' ser metila.

14. Composto ou sal, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de R' ser n-propila.

15. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou sal conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 14 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

16. Uso do composto ou sal conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para a indução de biossíntese de citocina em um animal.

17. Uso do composto ou sal conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença viral em um animal.

18. Uso do composto ou sal conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença neoplásica em um animal.

RESUMO

"DERIVADOS DE AMIDA E CARBAMATO DE N-[4-(4-AMINO-  
1H-IMIDAZO[4,5-C]QUINOLIN-1-IL)BUTIL]METANOSSULFONAMIDAS  
SUBSTITUÍDAS COM ALQUILA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DESTES E  
5 SEUS USOS"

São revelados derivados de amida e carbamato de N-  
[4-(4-amino-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil] metanos-  
sulfonamidas com uma etila, metila ou n-propila substituinte  
na posição 2, composições farmacêuticas contendo esses com-  
10 postos, métodos de preparação desses compostos, e o uso des-  
ses compostos na modulação do sistema imune, para indução de  
biossíntese de citocina em animais e no tratamento de doen-  
ças incluindo doenças virais e neoplásicas.