



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

(21) BR 112015004967-2 A2



(22) Data do Depósito: 13/09/2013

(43) Data da Publicação Nacional: 22/04/2020

(54) **Título:** AMINO-QUINOLINAS COMO INIBIDORES DE QUINASE

(51) **Int. Cl.:** A61K 31/47; C07D 215/42.

(30) **Prioridade Unionista:** 13/09/2012 US 61/700.536; 21/02/2013 US 61/767.378.

(71) **Depositante(es):** GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED.

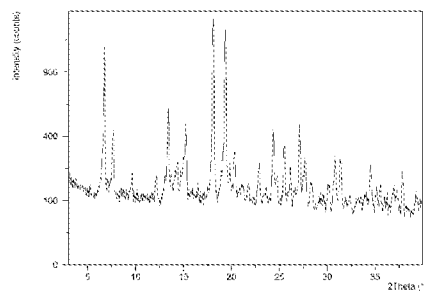
(72) **Inventor(es):** LINDA N CASILLAS; MICHAEL P. DEMARTINO; PAMELA A. HAILE; JOHN F. MEHLMANN; JOSHI M. RAMANJULU; ROBERT SINGHAUS JR..

(86) **Pedido PCT:** PCT US2013059600 de 13/09/2013

(87) **Publicação PCT:** WO 2014/043437 de 20/03/2014

(85) **Data da Fase Nacional:** 05/03/2015

(57) **Resumo:** RESUMO "AMINO-QUINOLINAS COMO INIBIDORES DE QUINASE" São apresentados os compostos de Fórmula: em que R1, R2 R3, R4 e R5 são como aqui indicados, e os métodos de manufatura e uso dos mesmos.



## "AMINO-QUINOLINAS COMO INIBIDORES DE QUINASE"

### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

#### CAMPO DA INVENÇÃO

[001]A presente invenção refere-se a 4-amino-quinolinas que inibem RIP2 quinase e a métodos para produção e uso das mesmas. Especificamente, a presente invenção refere-se a 4-amino-quinolinas substituídas como inibidores de RIP2 quinase.

### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002]O receptor que interage com proteína-2 quinase (RIP2), que é também referido como CARD3, RICK, CARDIAK, ou RIPK2, é uma família TKL da proteína serina / treonina quinase envolvida na sinalização imune intrínseca. RIP2 quinase é composto de um domínio de quinase N-terminal e um domínio de recrutamento de caspase-C-terminal (CARD), ligado através de uma região intermediária (IM) ((1998) *J. Biol. Chem.* 273, 12296-12300; (1998) *Current Biology* 8, 885-889; e (1998) *J. Biol. Chem.* 273, 16968-16975). O domínio CARD de RIP2 quinase media a interação com outras proteínas contendo CARD tais como NOD1 e NOD2 ((2000) *J. Biol. Chem.* 275, 27823-27831 e (2001) relatório *EMBO* 2, 736-742). NOD1 e NOD2 são receptores citoplasmáticos, que desempenham um papel fundamental na vigilância imunológica inata. Eles reconhecem bactérias patogênicas, tanto gram-positivas como gram-negativas e são ativados por motivos específicos para peptidoglicano, ácido diaminopimélico (isto é, DAP), e dipeptídeo muramilo (MDP), respectivamente ((2007) *J Immunol* 178, 2380-2386).

[003]Após a ativação, RIP2 quinase associa-se a NOD1 ou NOD2 e parece funcionar principalmente como um veículo molecular para reunir outras quinases (TAK1, IKK $\alpha$  / $\beta$ / $\gamma$ ) envolvidas na ativação de proteína quinase ativada por mitógeno e NF- $\kappa$ B ((2006) *Nature Reviews Immunology* 6, 9-20). RIP2 quinase sofre uma poli-ubiquitinação ligada a K63 em lisina-209, o que facilita o recrutamento TAK1 ((2008)

*EMBO Journal* 27, 373-383). Esta modificação pos-traducional é necessária para a sinalização, pois a mutação deste resíduo impede a ativação de NF- $\kappa$ B mediada por NOD1/2. RIP2 quinase também sofre autofosforilação em serina 176 e, possivelmente, em outros resíduos ((2006) *Cellular Signalling* 18, 2223-2229). Testes utilizando mutantes mortos de quinase (K47A) e inibidores de pequena molécula não seletivos demonstraram que, a atividade de RIP2 quinase é importante para a regulação da estabilidade de expressão e sinalização de RIP2 quinase ((2007) *Biochem J* 404, 179-190 e (2009) *J. Biol. Chem.* 284, 19183-19188).

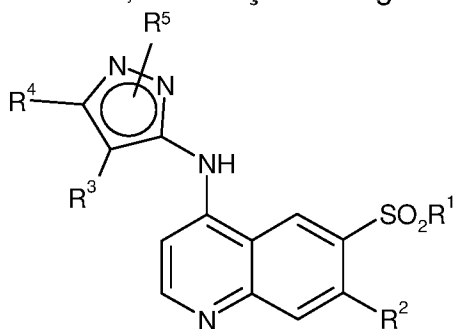
[004]A desregulação da sinalização dependente de RIP2 foi associada a doenças autoinflamatórias. Mutações de ganho-de-função no domínio NACHT de NOD2 causa Síndrome de Blau, sarcoidose de início precoce, uma doença pediátrica granulomatosa caracterizada por uveíte, dermatite, e artrite ((2001) *Nature Genetics* 29, 19-20; (2005) *Journal of Rheumatology* 32, 373-375, (2005) *Current Rheumatologia Reports* 7, 427-433; (2005) *Blood* 105, 1195-1197, (2005) *European Journal of Human Genetics* 13, 742-747, (2006) *American Journal of Ophthalmology* 142, 1089-1092, (2006) *Arthritis & Rheumatism* 54, 3337-3344, (2009) *Arthritis & Rheumatism* 60, 1797-1803, e (2010) *Rheumatology* 49, 194-196). As mutações no domínio LRR de NOD2 estiveram fortemente ligadas à susceptibilidade à doença de Crohn ((2002) *Am. J. Hum. Genet.* 70, 845-857; (2004) *European Journal of Human Genetics* 12, 206-212; (2008) *Mucosal Immunology* (2008) 1 (Suppl 1), S5-S9. 1, S5-S9; (2008) *Inflammatory bowel Diseases* 14, 295-302; (2008) *Experimental Dermatology* 17, 1057-1058; (2008) *British Medical Bulletin* 87 17-30; (2009) *Inflammatory bowel Diseases* 15, 1145-1154 e (2009) *Microbes and Infection* 11, 912-918). As mutações em NOD1 têm sido associadas à asma ((2005) *Hum.Mol.Genet.* 14, 935-941) e doença inflamatória do intestino de início precoce e extraintestinal ((2005) *Hum.Mol.Genet.*14, 1.245-1.250). Os estudos genéticos e funcionais também sugeriram um papel para a sinalização dependente de RIP2 em

uma variedade de outros distúrbios granulomatosos, tais como sarcoidose ((2009) *Journal of Clinical Immunology* 29, 78-89 (2006) e *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 23, 23-29) Granulomatose de Wegner ((2009) *Diagnostic Pathology* 4, 23).

[005]Um inibidor de molécula pequena, potente, seletivo, de atividade de RIP2 quinase iria bloquear a sinalização pró-inflamatória dependente de RIP2 e, assim, proporcionar um benefício terapêutico em doenças autoinflamatórias caracterizadas por atividade de RIP2 quinase aumentada e / ou desregulada.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[006]A invenção refere-se a 4-amino-quinolinas 6,7-dissubstituídas. Especificamente, a invenção é dirigida a um composto de acordo com a Fórmula (I):



em que:

[007]R<sup>1</sup> é (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila, ou heterocicloalquila de 4 a 6 membros, em que

[008]o referido (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila é opcionalmente substituído com um grupo selecionado dentre o grupo que consiste em ciano, hidroxila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila, e heterocicloalquila de 4 a 6 membros, em que o referido (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila ou heterocicloalquila de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído com 1 ou 2 grupos, cada qual independentemente selecionado do grupo que consiste em halogênio, -CF<sub>3</sub>, hidroxila, amino, ((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil)amino-, ((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila)((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil)amino-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, hidroxil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila e

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi,

[009]o referido (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila ou heterocicloalquila de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos, cada qual independentemente selecionado do grupo que consiste de halogênio, -CF<sub>3</sub>, hidroxila, ciano, amino, ((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil)amino-, ((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila)((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil)amino-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, hidroxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila-, oxo e (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi, e

[010]R<sup>2</sup> é flúor, hidroxila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi-, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi-, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi-, hidroxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil-oxi-, heterocicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi- de 4 a 6 membros ou heterocicloalquil-oxi de 4 a 6 membros ,

[011]em que a fração halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila de halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi- e a fração halo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilal dos grupos halo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi- contenha 1, 2 ou 3 átomos de flúor,

[012]em que a fração (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila de (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi- ou (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalcoxi- seja opcionalmente substituída com um grupo selecionado por um grupo consistindo em ciano, halo, hidroxila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi e (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi, e

[013]em que a fração heterocicloalquila de 4 a 6 membros de heterocicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi- de 4 a 6 membros ou heterocicloalquil-oxi- de 4 a 6 membros seja opcionalmente substituído com um grupo selecionado do grupo que consiste em ciano, halo, hidroxila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi e (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi;

R<sup>3</sup> é H ou metila;

R<sup>4</sup> é H, metila, ou trifluometilal; e

R<sup>5</sup> é H ou (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquila;

[014]ou um seu sal, especialmente um sal farmacologicamente aceitável do mesmo;

desde que o composto não seja:

[015]6-(*terc*-butilsulfonil)-N-(4,5-dimetil-1 *H*-pirazol-3-il)-7-metoxiquinolin-4-amina,

[016]2-((4-((4,5-dimetil-1 *H*-pirazol-3-il)amino)-7-metoxiquinolin-6-il)sulfonil)-2-metilpropan-1-ol,

[017]N-(4,5-dimetil-1 *H*-pirazol-3-il)-7-metoxi-6-((tetraidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina,

[018]N-(4,5-dimetil-1 *H*-pirazol-3-il)-6-((2,2-dimetiltetraidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)-7-metoxiquinolin-4-amina,

[019]N-(4,5-dimetil-1 *H*-pirazol-3-il)-7-metoxi-6-((4-metiltetraidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina,

[020]N-(4,5-dimetil-1 *H*-pirazol-3-il)-7-metoxi-6-((2-metoxietil)sulfonil)quinolin-4-amina,

[021]N-(4,5-dimetil-1 *H*-pirazol-3-il)-7-metoxi-6-(((3*R*,4*R*)-3-metiltetraidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina,

[022]N-(4,5-dimetil-1 *H*-pirazol-3-il)-6-(((2*R*,6*S*)-2,6-dimetiltetraidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)-7-metoxiquinolin-4-amina,

[023]6-(*terc*-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1 *H*-pirazol-3-il)amino)quinolin-7-ol,

[024]2-[[4-[(4,5-dimetil-1 *H*-pirazol-3-il)amino]-7-(metiloxi)-6-quinolinil]sulfonil]etanol,

[025]N-(4,5-dimetil-1 *H*-pirazol-3-il)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina,

[026]6-(isopropil-sulfonil)-7-metoxi-N-(4-metil-5-(trifluorometil)-1 *H*-pirazol-3-il)quinolin-4-amina,

[027]6-(*terc*-butilsulfonil)-7-metoxi-N-(4-metil-5-(trifluorometil)-1 *H*-pirazol-3-il)quinolin-4-amina,

[028]6-(*terc*-butilsulfonil)-N-(4,5-dimetil-1 *H*-pirazol-3-il)-7-etoxiquinolin-4-amina,

[029]7-metoxi-N-(4-metil-5-(trifluorometil)-1 *H*-pirazol-3-il)-6-((tetraidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil) quinolin-4-amina,

[030]2-((6-(*terc*-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1 *H*-pirazol-3-il)amino)quinolin-7-il)oxi)etanol,

[031]6-(*terc*-butilsulfonil)-7-(difluorometoxi)-N-(4,5-dimetil-1 *H*-pirazol-3-il) quinolin-4-amina, ou

[032]7-(difluorometoxi)-N-(4,5-dimetil-1 *H*-pirazol-3-il)-6-((tetraidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-amina,

ou um sal dos citados.

[033]Os compostos de acordo com a Fórmula (I), ou seus sais, particularmente sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, são inibidores de RIP2 quinase.

[034]Por conseguinte, a presente invenção é também dirigida a um método de inibição de RIP2 quinase método esse que compreende o contacto de uma célula com um composto de acordo com a Fórmula (I), ou um seu sal, especialmente um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

[035]A invenção é ainda dirigida a um método de tratamento de uma doença ou distúrbio mediados por RIP2 quinase que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a Fórmula (I), ou um seu sal, em particular um seu sal farmaceuticamente aceitável, a um paciente (um humano ou outro mamífero, particularmente, um humano) em necessidade do mesmo. Exemplos de doenças ou distúrbios mediados por RIP2 quinase incluem uveíte, doença de Crohn, colite ulcerativa, e doença inflamatória do intestino de início precoce e distúrbios granulomatosos extra-intestinais, tais como sarcoidose, síndrome de Blau, sarcoidose de início precoce e granulomatose de Wegner.

[036]A presente invenção é ainda dirigida a uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com a Fórmula (I), ou um seu sal,

particularmente um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e um excipiente farmacologicamente aceitável. Particularmente, esta invenção é dirigida a uma composição farmacêutica para o tratamento de uma doença ou distúrbio mediados por RIP2 quinase, em que a composição compreende um composto de acordo com a Fórmula (I), ou um seu sal, especialmente um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e um excipiente farmacologicamente aceitável.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[037]A Figura 1 é um padrão de difração de pó por raios X (PXRD) de uma forma cristalina de cloridrato de *R*-1-((6-(*terc*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol.

[038]A Figura 2 é um padrão de PXRD de uma forma cristalina de cloridrato monoidratado de 6-(*terc*-butilsulfonil)-*N*-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina.

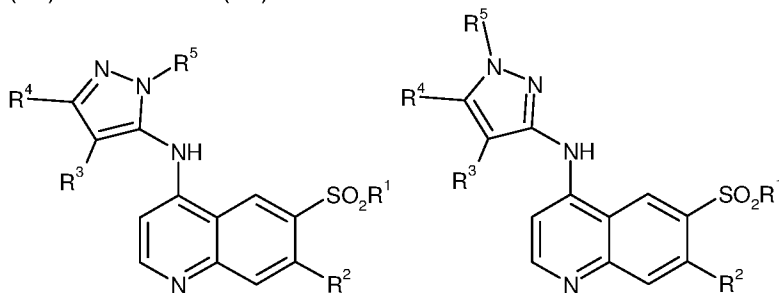
[039]A Figura 3 mostra a resposta de IL-8 citocina em amostras de sangue total de rato obtidas depois da pré-dosagem dos ratos, com o composto do Exemplo 3, seguido pela dosagem com L18-MDP.

[040]A Figura 4 mostra a resposta de IL-8 citocina em amostras de sangue total de rato obtidas depois da pré-dosagem dos ratos, com o composto do Exemplo 9, seguido pela dosagem com L18-MDP.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[041]As definições alternativas para os vários grupos e grupos substituintes de Fórmula (I) proporcionadas ao longo da descrição destinam-se a descrever cada espécie particular de compostos aqui divulgados, individualmente, bem como grupos de uma ou mais espécies de compostos. O âmbito da presente invenção inclui qualquer combinação dessas definições de grupo e grupo substituinte. Os compostos da invenção são apenas aqueles que são contemplados como "quimicamente estáveis" como irá ser apreciado pelos peritos na técnica.

[042] Também será apreciado por aqueles peritos na técnica que, a fração pirazolila na Fórmula (I) pode existir como isômeros de pirazol representados pela fórmula (IA) e Fórmula (IB):



(I-A) (I-B)

[043] Quando R<sup>5</sup> for (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquila, os compostos da presente invenção podem existir, quer como um dos regioisômeros representados pela Fórmula (I-A) ou Fórmula (I-B), ou como uma sua mistura dos mesmos. Quando R<sup>5</sup> for H, os compostos da presente invenção podem ser chamados como um dos regioisômeros representados pela Fórmula (I-A) ou fórmula (I-B). Por exemplo, quando R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> forem ambos metila e R<sup>5</sup> é H, deve ser entendido que a fração pirazolila resultante pode ser chamada de, ou fração 3, 4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ila ou uma fração 4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-ila.

[044] Como aqui utilizado, o termo "alquila" representa uma fração hidrocarboneto saturado, linear ou ramificado. Alquilas exemplares incluem, mas não estão limitados a, metila (Me), etila (Et), n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, isobutila, t-butila e pentila. O termo "C<sub>1-4</sub> alquila" refere-se a um grupo ou fração alquila contendo de 1 a 4 átomos de carbono.

[045] Quando o termo "alquila" for utilizado em combinação com outros grupos substituintes, tais como "haloalquila" ou "hidroxialquila" ou "arilalquila", o termo "alquila" destina-se a abranger um radical hidrocarboneto bivalente linear ou de cadeia ramificada. Por exemplo, "arilalquila" pretende significar o radical alquilarila, em que a porção alquila do mesmo é um radical divalente linear ou de cadeia ramificada de carbono e a fração arila do mesmo é como aqui definido, e é

representada pelo arranjo de ligação presente num grupo benzila (-CH<sub>2</sub>-fenila); "halo (C<sub>1-4</sub>) alquila" ou "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) haloalquila" pretende significar um radical tendo um ou mais átomos de halogênio, os quais podem ser iguais ou diferentes, em um ou mais átomos de carbono de uma fração alquila contendo de 1 a 4 átomos de carbono, que é um radical de cadeia linear ou ramificada de carbono, e é representado por um grupo trifluorometila (-CF<sub>3</sub>).

[046] Como aqui utilizado, o termo "cicloalquila" refere-se a um anel hidrocarboneto não aromático, saturado, e cíclico. O termo "(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cicloalquila" refere-se a um anel de hidrocarboneto cíclico, não aromático tendo de três a oito átomos de carbono no anel. Exemplos de grupos "(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) cicloalquila" incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, e cicloeptila.

[047] "Alcoxi" refere-se a um grupo contendo um radical alquila ligado através de um átomo de ligação oxigênio. O termo "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alcoxi" refere-se a um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada contendo pelo menos 1 e até 4 átomos de carbono ligados através de um átomo de ligação oxigênio. Grupos "(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alcoxi" exemplares incluem, mas não estão limitados a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, s-butoxi, isobutoxi, e t-butoxi.

[048] "Ariila representa um grupo ou fração que compreende um radical hidrocarboneto aromático, monocíclico ou bicíclico contendo de 6 a 10 átomos de carbono no anel, que podem estar fundidos a um ou mais anéis cicloalquila. De um modo geral, nos compostos da presente invenção, ariila é fenila.

[049] Um grupo ou fração heterocíclico é um grupo cíclico ou fração tendo como membros do anel, átomos de pelo menos dois elementos diferentes (carbono e um ou mais de nitrogênio, oxigênio e /ou enxofre), cujo grupo ou fração cíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado ( não aromático; por exemplo, um grupo ou fração heterocicloalquila) ou completamente insaturado (aromático; por exemplo, um grupo ou fração heteroarila).

[050]"Heterocicloalquila" representa um grupo ou fração que compreende um radical não-aromático, monocíclico ou bicíclico, o qual é saturado ou parcialmente insaturado, contendo de 3 a 10 átomos no anel, a menos que especificado de outra forma, que inclui 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Exemplos ilustrativos de heterocicloalquilas incluem, mas não estão limitados a, azetidínica, oxetanina, pirrolidina (ou pirrolidinina), piperidínica, piperazínica, morfolinina, tetra-hidro-2H-1,4-tiazínica, tetra-hidrofurina (ou tetra-hidrofuranina), di-hidrofurina, oxazolinina, tiazolinina, pirazolinina, tetra-hidropiránica, diidropiránica, 1,3-dioxolanina, 1,3-dioxanina, 1,4-dioxanina, 1,3-oxatíolanina, 1,3-oxatíanina, 1,3-ditíanina, azabiciclo [3.2.1] octílica, azabiciclo [3.3.1] nonílica, azabiciclo [4.3.0] nonílica, oxabiciclo [2.2.1] heptílica e 1,5,9-triazaciclododecila.

[051]Os grupos heterocicloalquilas incluem grupos heterocicloalquila de 4 membros contendo um heteroátomo, tais como oxetanina, tíetanina e azetidínica.

[052]Os grupos heterocicloalquila incluem grupos heterocicloalquila de 5 membros contendo um heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre, contendo, opcionalmente, um ou dois átomos de nitrogênio adicionais, ou, opcionalmente, contendo um átomo de oxigênio ou enxofre adicional, como pirrolidina (ou pirrolidinina), tetraidrofurina (ou tetraidrofuranina), tetraidrotíenina, di-hidrofurina, oxazolinina, tiazolinina, imidazolinina, pirazolinina, 1,3-dioxolanina, e 1,3-oxatíolan-2-on-ílica.

[053]Os grupos heterocicloalquila são grupos heterocicloalquila de 6 membros contendo um heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre, contendo, opcionalmente, um ou dois átomos de nitrogênio adicionais ou um átomo de oxigênio ou enxofre adicional, como piperidil (ou piperidínica), piperazínica, morfolinina, tiomorfolinina, 1,1-dioxido-tiomorfolin-4-ílica, tetraidropiránica, diidropiránica, tetraidro-2H-1,4-tiazínica, 1,4-dioxanina, 1,3-oxatíanina e 1,3-ditíanina.

[054]"Heteroarila" refere-se a um grupo ou fração que compreende um

radical heterociclo monocíclico ou bicíclico, contendo de 5 a 10 átomos no anel, incluindo 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Este termo abrange também compostos heterocíclico-arila bicíclicos contendo uma fração de anel arila fundido a uma fração do anel heterocicloalquila, contendo 5 a 10 átomos no anel, incluindo 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Exemplos de heteroarilas ilustrativos incluem, mas não estão limitados a, tienila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, furila (ou furanila), isotiazolila, isoxazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, piridila (ou piridinila), pirazinila, pirimidinil, piridazinila, triazinila, tetrazinila, triazolila, tetrazolila, benzo [b] tienila, isobenzofurila, 2,3-diidrobenzofurila, cromenila, cromanila, indolizinila, isoindolil, indolila, indazolila, purinila, isoquinolila, quinolila, ftalazinila, naftridinila, quinizolinila, benzotiazolila, benzimidazolila, tetraidroquinolinila, cinolinila, pteridinila, e isotiazolila.

[055]Em algumas formas de realização, os grupos heteroarila são grupos heteroarila monocíclicos de 5 e / ou 6 membros. Grupos heteroarila selecionados com 5 membros contêm um heteroátomo de nitrogênio, oxigênio ou de enxofre no anel heteroátomo, e opcionalmente contêm um, dois ou três átomos adicionais de nitrogênio no anel. Grupos heteroarila selecionados com 6 membros contem 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos no anel de nitrogênio. Grupos selecionados heteroarila de 5 ou 6 membros incluem tienila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, furila (furanila), isotiazolila, isoxazolila, oxazolila, oxadiazolila, tiazolila, triazolila, tetrazolila ou piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila e triazinila.

[056]Em outras concretizações, os grupos heteroarila são grupos heteroarila monocíclicos de 9 membros ou 10 membros. Os grupos heteroarila selecionados com 9 a 10 membros contêm um heteroátomo no anel de nitrogênio, oxigênio ou enxofre e, opcionalmente contem 1, 2, 3 ou 4 átomos adicionais de nitrogênio no anel.

[057]Grupos heteroarila incluem um grupo heteroarila de 9 membros, o qual

inclui benzotienila, benzofuranila, indolila, indolinila, isoindolila, isoindolinila, indazolila, indolizinila, isobenzofurila, 2,3-diidrobenzofurila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzimidazolila, benzoxadiazolila, benzotiadiazolila, benzotriazolila, 1,3-benzoxatiol-2-on-il (2-oxo-1, 3-benzoxatiolila), purinila e imidazopiridinila.

[058]Os grupos heteroarila incluem um grupo heteroarila de 10 membros, o qual inclui cromenila, cromanila, quinolila, isoquinolila, ftalazinila, naftridinila, quinazolinila, quinoxalinila, 4H-quinolizinila, tetraidroquinolinila, cinolinil e pteridinila.

[059]Deve ficar entendido que, os termos heterociclo, heteroarila, heterocicloalquila pretendem englobar grupos heterocíclicos estáveis onde um heteroátomo de nitrogênio no anel é opcionalmente oxidado (por exemplo, grupos heterocíclicos que contenham um grupo *N*-óxido, como piridina-*N*-óxido) ou em que um heteroátomo de enxofre no anel está opcionalmente oxidado (por exemplo, grupos heterocíclicos contendo sulfonas ou frações sulfóxido como tetraidrotienil-1-óxido (um sulfóxido de tetraidrotienila) ou tetraidrotienil-1,1-dióxido (um tetraidrotienil sulfona)).

[060]"Oxo" representa uma fração oxigênio de ligação dupla; por exemplo, se estiver ligado diretamente a um átomo de carbono forma uma fração carbonila (C = O). Os termos "halogênio" e "halo" representam substituintes cloro, flúor, bromo ou iodo. "Hidroxi" ou "hidroxila" destinam-se a significar o radical -OH.

[061]Como aqui utilizado, os termos "composto (s) da invenção" ou "composto (s) desta invenção" significam um composto de Fórmula (I), como aqui definido, em qualquer forma, ou seja, qualquer forma de sal ou não-sal (por exemplo, como uma forma de ácido ou base livre, ou como um sal, especialmente um seu sal farmacologicamente aceitável) e qualquer forma física dos mesmos (por exemplo, incluindo as formas não sólidas (por exemplo, formas líquidas ou semissólidas), e formas sólidas (por exemplo, formas amorfas ou cristalinas, formas polimórficas específicas, as formas de solvato, incluindo as formas de hidrato (por exemplo,

mono-, di-, tri-, e semi-hidrato)), e misturas de formas diferentes (um hidrato de um sal).

[062]Como aqui utilizado, o termo "opcionalmente substituído" indica que um grupo (por exemplo, um grupo alquila, cicloalquila, alcoxi, heterocicloalquila, arila ou heteroarila) ou um anel ou fração (tal como um anel ou um fração carbocíclica ou heterocíclica) podem ser não substituídos, ou o grupo, o anel ou fração podem ser substituídos com um ou mais substituinte (s) como indicado. No caso em que os grupos podem ser selecionados dentre uma série de grupos alternativos, os grupos selecionados podem ser iguais ou diferentes.

[063]O termo "independentemente" significa que, quando mais do que um substituinte é selecionado a partir de uma série de substituintes possíveis, esses substituintes podem ser iguais ou diferentes.

[064]Em ainda uma outra forma de realização,  $R^1$  é um ( $C_1-C_6$ ) alquila opcionalmente substituído, ( $C_3-C_6$ ) cicloalquila, ou um grupo heterocicloalquila de 4 a 6 membros, em que o referido ( $C_1-C_6$ ) alquila é opcionalmente substituído por hidroxila, ( $C_1-C_2$ )alcoxi, ( $C_1-C_2$ )alcoxi( $C_2-C_3$ )alcoxi-, ( $C_3-C_6$ )cicloalquila (opcionalmente substituído por ( $C_1-C_4$ )alquila ou hidroxil( $C_1-C_4$ )alquila) ou heterocicloalquila de 4 a 6 membros (opcionalmente substituído com ( $C_1-C_4$ )alquila ou halogênio), e

[065]o referido ( $C_3-C_6$ )cicloalquila ou heterocicloalquila de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído com 1 ou 2 grupo cada qual, independentemente selecionado do grupo que consiste em halogênio, ( $C_1-C_4$ )alquila, e hidroxil( $C_1-C_4$ )alquila-,

[066]em que quaisquer grupos heterocicloalquila de 4 a 6 membros contém 1 heteroátomo selecionado de N, O e S. Particularmente, nesta forma de realização quando  $R^1$  é um ( $C_1-C_6$ )alquila opcionalmente substituído, esse ( $C_1-C_6$ )alquila é opcionalmente substituído com um grupo selecionado do grupo que consistem em

hidroxila, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alcoxi, e (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi;

[067]Quando R<sup>1</sup> é um grupo heterocicloalquila, deve ficar entendido que, o grupo heterocicloalquila está ligado ao átomo de enxofre da fração -SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup> por um átomo de carbono do anel.

[068]Numa outra forma de realização, R<sup>1</sup> é halo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquila, contendo 1 a 9 átomos de halogênio. Em concretizações específicas, R<sup>1</sup> é halo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquila, especialmente um grupo halo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) alquila contendo 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos de halogênio, de modo específico, átomos de flúor. (flúor) ;

[069]Numa forma de realização da presente invenção, R<sup>1</sup> é um (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alquila não substituído. Numa outra forma de realização dos compostos da presente invenção, R<sup>1</sup> é um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquila não substituído. Numa outra forma de realização, R<sup>1</sup> é um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alquila, especificamente um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquila, substituído por um grupo hidroxila, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) alcoxi, ou grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) alcóxi. Numa outra forma de realização, R<sup>1</sup> é um (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alquila, especificamente um (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquila, substituído por um grupo hidroxila. Em ainda outra forma de realização, R<sup>1</sup> é um grupo heterocicloalquila de 4 a 6 membros opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos independentemente selecionados de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquila ou grupos flúor. Em ainda outra forma de realização, R<sup>1</sup> é um grupo tetrahidropirânica.

[070]Numa forma de realização, R<sup>1</sup> é -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ou -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Numa outra forma de realização R<sup>1</sup> é -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH ou -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH. Numa outra forma de realização R<sup>1</sup> é -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CFH<sub>2</sub>, ou -CF(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Em ainda uma outra forma de realização, R<sup>1</sup> é tetraidro-2*H*-piran-4-ila. Em outras concretizações, R<sup>1</sup> é -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ou -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH. Em ainda outra forma de realização, R<sup>1</sup> é oxiran-3-ila, 3-metil-oxirani-3-ila, 4-metil-tetraidro-2*H*-pyran-4-ila, 3-metiltetraidrofuran-3-ila ou 2-metiltetraidrofuran-3-ila. Em formas de realização específicas R<sup>1</sup> é -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

[071] Em ainda outra concretização dos compostos da presente invenção, R<sup>2</sup> é halogênio, hidróxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxi-, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi-, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi-, hidróxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil-oxi-, heterocicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi- de 4 a 6 membros, ou heterocicloalquil-oxi de 4 a 6 membros.

[072] Numa outra forma de realização da presente invenção, R<sup>2</sup> é flúor, hidróxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi-, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi-, heterocicloalquil-oxi de 5 a 6 membros, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi-, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi-, ou hidróxi(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi-.

[073] Numa outra forma de realização da presente invenção, R<sup>2</sup> é flúor ou R<sup>2</sup> é halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi-, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi-, ou hidróxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi-.

[074] Numa concretização, R<sup>2</sup> é cloro, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, -OCH<sub>2</sub>-ciclohexila, ou -O-tetraidro-2H-piran-4-ila.

[075] Numa outra concretização ainda, R<sup>2</sup> é flúor ou R<sup>2</sup> é -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, ou -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>.

[076] Em mais uma concretização, R<sup>2</sup> é -OCH<sub>2</sub>-ciclopropil, -OCH<sub>2</sub>-tetraidrofurano-2-ila, -OCH<sub>2</sub>-tetraidrofurano-3-ila, -OCH<sub>2</sub>-tetraidro-2H-piran-2-ila, -OCH<sub>2</sub>-tetraidro-2H-piran-3-ila, -OCH<sub>2</sub>-tetraidro-2H-piran-4-ila, ou -OCH<sub>2</sub>-oxiran-3-ila.

[077] Numa outra concretização, R<sup>2</sup> é flúor ou R<sup>2</sup> é -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> ou -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>. Em uma outra modalidade, R<sup>2</sup> é -OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH ou -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

[078]Numa outra forma de realização dos compostos da presente invenção, R<sup>3</sup> é H ou metila, R<sup>4</sup> representa um grupo metila ou trifluorometila, e R<sup>5</sup> é H ou metila. Numa outra forma de realização, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são cada qual, metila. Numa outra forma de realização, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são ambos metila, e R<sup>5</sup> é H.

[079]Os compostos representativos da invenção incluem os compostos dos Exemplos 1 a 10.

[080]Numa outra forma de realização, um composto da invenção é selecionado dentre os seguintes:

[081]1-((6-(*terc*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol,

[082](*R*)-1-((6-(*terc*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol,

[083](*S*)-1-((6-(*terc*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol,

[084]1-((6-(*terc*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol,

[085]6-(*terc*-butilsulfonil)-7-(2,2-difluoretóxi)-*N*-(3,4-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il)quinolin-4-amina,

[086]6-(*terc*-butilsulfonil)-*N*-(3,4-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il)-7-(3-metoxipropoxi)quinolin-4-amina,

[087]6-(*terc*-butilsulfonil)-*N*-(4,5-dimetil-1 *H*-pirazol-3-il)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinolin-4-amina,

[088]6-(*terc*-butilsulfonil)-*N*-(3,4-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina, e

[089]6-(*terc*-butilsulfonil)-*N*-(3,4-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il)-7-fluorquinolin-4-amina,

[090]ou um sal dos mesmos, particularmente, um sal farmacologicamente

aceitável dos mesmos.

[091] Em uma outra concretização representativa dos compostos da invenção incluem-se os compostos a seguir:

[092] 1-((6-(*tert*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol;

[093] 1-((6-(*tert*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol;

[094] 6-(*tert*-butilsulfonil)-7-(2,2-difluoretóxi)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)quinolin-4-amina;

[095] 6-(*tert*-butilsulfonil)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(3-metoxipropoxi)quinolin-4-amina;

[096] 6-(*tert*-butilsulfonil)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina;

[097] 6-(*tert*-butilsulfonil)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinolin-4-amina;

[098] 6-(*tert*-butilsulfonil)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-flúor-quinolin-4-amina; ou um sal dos mesmos, particularmente, um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

[099] Será apreciado que a presente invenção abrange compostos de Fórmula (I) como a base livre e os seus sais como, por exemplo, como um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos. Numa forma de realização, a invenção refere-se a compostos de Fórmula (I) sob a forma de uma base livre. Numa outra forma de realização da invenção refere-se a compostos de Fórmula (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável. Será ainda apreciado que, os compostos de Fórmula (I) e os seus sais podem existir na forma hidratada, tal como o monohidrato.

Um composto particular da invenção é

[0100] 1-((6-(*tert*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-

il)oxi)propan-2-ol como a base livre. Em uma outra modalidade o composto da invenção é 1-((6-(*terc*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol ou um sal do mesmo. Em uma outra concretização, o composto da invenção é 1-((6-(*terc*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0101]Numa outra forma de realização, o composto da invenção é (R) -I - ((6-(*terc*-butilsulfonil) -4 - ((3,4-dimetil-I H-pirazol-5-il) amino) quinolin-7 il) oxi) propan-2-ol ou (S) -I - ((6- (*terc*-butilsulfonil) -4 - ((3,4-dimetil-IH-pirazol-5-il) amino) quinolin-7 - il) oxi) propan-2-ol como a base livre.

[0102]Numa outra forma de realização, o composto da invenção é (R)-1-((6-(*terc*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol ou (S)-1-((6-(*terc*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol como a base livre. Numa outra forma de realização, o composto da invenção é (R)-1-((6-(*terc*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol ou (S)-1-((6-(*terc*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol ou um sal do mesmo. Numa outra forma de realização, o composto da invenção é (R)-1-((6-(*terc*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol ou (S)-1-((6-(*terc*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Uma forma de realização específica da invenção é o composto cloridrato de (R)- 1-((6- (*terc*-butilsulfonil) -4-((3, 4-dimetil-1 *H*-pirazol-5- il)amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol;. Uma forma de realização ainda mais específica da invenção é o composto cloridrato (R)-1-((6- (*terc*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il) amino) quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol, com o PXRD da Figura 1.

[0103]Um outro composto particular da presente invenção é is 6-(*terc*-butilsulfonil)-*N*-(3,4-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina como a

base livre. Uma forma de realização específica da presente invenção é o composto 6-(*terc*-butilsulfonyl)-*N*-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amine, ou um sal do mesmo. Uma outra forma de realização específica da presente invenção é o composto 6-(*terc*-butilsulfonyl)-*N*-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amine, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Uma outra forma de realização específica da presente invenção é o composto cloridrato de 6-(*terc*-butilsulfonyl)-*N*-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amine. Uma outra forma de realização específica da presente invenção é o composto cloridrato de 6-(*terc*-butilsulfonyl)-*N*-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amine monohidratado. Uma outra forma de realização específica da presente invenção é o composto cloridrato de 6-(*terc*-butilsulfonyl)-*N*-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amine monohidratado tendo o PXRD da Figura 2.

[0104]Por conseguinte, um composto da invenção inclui um composto de Fórmula (I), ou um seu sal, especialmente um seu sal farmacologicamente aceitável. Especificamente, um composto da invenção inclui um composto de Fórmula (I), em particular os compostos específicos aqui descritos, ou um sal destes, especialmente um seu sal farmacologicamente aceitável.

[0105]Numa forma de realização, a invenção é dirigida a um método de inibição de RIP2 quinase compreendendo o contacto de uma célula com um composto da invenção. Numa outra forma de realização, a invenção é dirigida a um método de tratamento de uma doença ou distúrbio mediados por RIP2 quinase compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção a um ser humano em necessidade do mesmo.

[0106]Esta invenção é dirigida a um método de tratamento de uma doença ou distúrbio mediados pela inibição de RIP2 quinase que compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da

invenção a um ser humano em necessidade do mesmo. Esta invenção também é dirigida a um método de tratamento de uma doença ou distúrbio mediados pela inibição de RIP2 quinase compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto de acordo com a Fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, a um ser humano em necessidade do mesmo.

[0107]A invenção é dirigida ainda ao uso de um composto da invenção ou de uma composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção para inibir RIP2 quinase e / ou tratar uma doença ou distúrbio mediados por RIP2 quinase.

[0108]Os compostos de acordo com a Fórmula (I) podem conter um ou mais centro assimétrico (também referido como um centro quiral) e podem, portanto, existir como enantiômeros individuais, diastereoisômeros, e outras formas estereoisoméricas, ou suas misturas. Centros quirais, tais como um carbono quiral, podem também estar presentes nos compostos da presente invenção. Sempre que a estereoquímica de um centro quiral presente num composto da presente invenção (por exemplo, o nome do composto) ou em qualquer estrutura química aqui ilustrada não for especificado, o composto, o nome do composto, ou estrutura destina-se a abranger todos os estereoisômeros individuais e todas as suas misturas. Assim, os compostos de acordo com a Fórmula (I) que contêm um ou mais centros quirais podem estar presentes como misturas racêmicas, misturas enantiomericamente enriquecidas ou enantiomericamente puros como estereoisômeros individuais. Será apreciado a partir do precedente, que a utilização do nome do composto 1-((6-(*tert*-butilsulfonyl)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol abrange todos os estereoisômeros individuais e suas misturas.

[0109]Os estereoisômeros individuais de um composto de acordo com a Fórmula (I) que contêm um ou mais centros assimétricos podem ser resolvidos por métodos conhecidos dos peritos na técnica. Por exemplo, tal resolução pode ser efetuada (1) por formação de sais diastereoisoméricos, complexos ou outros

derivados; (2) por reação seletiva com um reagente específico de estereoisômero, por exemplo, oxidação enzimática ou redução; ou (3) por cromatografia de gás-líquido ou cromatografia líquida num ambiente quiral, por exemplo, num suporte quiral, por exemplo sílica com um ligante quiral preso ou na presença de um solvente quiral. O especialista na técnica compreenderá que, quando o estereoisômero desejado é convertido noutra entidade química por um dos procedimentos de separação descritos acima, uma etapa adicional se faz necessária para libertar a forma desejada. Alternativamente, os estereoisômeros específicos podem ser sintetizados por síntese assimétrica usando reagentes opticamente ativos, substratos, catalisadores ou solventes, ou por conversão de um enantiômero no outro por transformação assimétrica.

[0110] Deve ficar entendido que, uma forma sólida de um composto da invenção pode existir em formas cristalinas, formas não cristalinas ou como uma sua mistura. Estas formas cristalinas podem ainda, apresentar polimorfismo (isto é, a capacidade de ocorrer em diferentes formas cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas são geralmente conhecidas como "polimorfos". Polimorfos têm a mesma composição química mas diferem na compactação, disposição geométrica e outras propriedades descritivas do estado sólido cristalino. Os polimorfos, portanto, podem ter diferentes propriedades físicas, tais como forma, densidade, dureza, deformabilidade, estabilidade e propriedades de dissolução. Os polimorfos normalmente apresentam diferentes pontos de fusão, espectros de IV, e padrões de difração de raios-X, os quais podem ser usados para a identificação. Um perito na técnica irá apreciar que, os diferentes polimorfos podem ser produzidos, por exemplo, alterando ou ajustando as condições utilizadas na cristalização / recristalização do composto.

[0111] Quando um composto da invenção (I) é uma base (contém uma fração básica), uma forma de sal desejada pode ser preparada por qualquer método

adequado conhecido na técnica, incluindo o tratamento da base livre com um ácido inorgânico, como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e semelhantes, ou com um ácido orgânico, como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, e outros semelhantes, ou com um ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico ou ácido galacturónico, ou com um alfa-hidroxi ácido, tais como ácido cítrico ou ácido tartárico, ou com um aminoácido, tal como ácido aspártico ou ácido glutâmico, ou com um ácido aromático, tal como ácido benzóico ou ácido cinâmico, ou com um ácido sulfônico, tal como ácido para-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico ou semelhantes.

[0112]Os sais de adição adequados incluem acetato, p-aminobenzoato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bismetilenossalicilato, bissulfato, bitartarato, borato, edetato de cálcio, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, cicloexilsulfamato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etano-dissulfonato, etanossulfonato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromidrato, cloridrato, dicloridrato, hidrofumarato, fosfato de hidrogênio, hidriodeto, hidromaleato, hidrossuccinato, hidroxinaftoato, isetionato, itaconato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, maleato monopotássico, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, oxaloacetato, pamoato (embonato), palmato, palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, piruvato, poligalacturonato, propionato, sacarato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartarato, teoclato, tosilato, trietiodeto, trifluoroacetato e valerato.

[0113]Outros sais de adição de ácido exemplares incluem pirossulfato, sulfito, bissulfito, decanoato, caprilato, acrilato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, suberato, sebacato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-

dioato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutrato, lactato,  $\gamma$ -hidroxibutirato, mandelato, e sulfonatos, tais como xilenossulfonato, propanossulfonato, naftaleno-1-sulfonato e naftaleno-2-sulfonato.

[0114]Se um composto básico é isolado como um sal, a forma de base livre correspondente daquele composto pode ser preparada por qualquer método adequado conhecido na técnica, incluindo o tratamento do sal com uma base inorgânica ou orgânica, apropriadamente uma base inorgânica ou orgânica que possui um maior  $pK_a$  do que a forma de base livre do composto.

[0115]Quando um composto da invenção é um ácido (contém uma fração ácida), um sal desejado pode ser preparado por qualquer método adequado conhecido na técnica, incluindo o tratamento do ácido livre com uma base inorgânica ou orgânica, tal como uma amina (primária, secundária, ou terciária), um metal alcalino ou hidróxido de metal alcalino terroso, ou semelhante. Exemplos ilustrativos de sais adequados incluem sais orgânicos derivados de aminoácidos, tais como glicina e arginina, amônia, aminas primárias, secundárias, e terciárias e aminas cíclicas, tais como *N*-metil-D-glucamina, dietilamina, isopropilamina, trimetilamina, etilenodiamina, diciclo-hexilamina, etanolamina, piperidina, morfolina, e piperazina, bem como sais inorgânicos derivados de sódio, cálcio, potássio, magnésio, manganês, ferro, cobre, zinco, alumínio, e lítio.

[0116]Devido a seu uso potencial na medicina, os sais dos compostos de Fórmula (I) são preferivelmente sais farmacologicamente aceitáveis. Os sais farmacologicamente aceitáveis incluem sais de adição de ácido ou de base, tais como aqueles descritos por Berge, Bighley e Monkhouse *J. Pharm. Sci* (1977) 66, pp 1-19 e "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, 2nd Revised Edition," P.H. Stahl and C.G. Wermuth (eds.), Wiley, Hoboken, NJ, US (2011). O termo "farmacologicamente aceitável" refere-se aos compostos, as formas materiais,

composições, e formas de dosagem que se encontram dentro do âmbito do julgamento médico, adequadas para utilização em contacto com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, ou outra problema ou complicação, comensurável com uma relação risco/ benefício razoável.

[0117]"Sa(l, is) farmacêuticamente aceitável(is)" refere-se a um composto que é adequado para uso farmacêutico. Formas de sal e solvato (por exemplo, hidratos e hidratos de sais) dos compostos de Fórmula (I) que são adequados para utilização na medicina são aqueles em que o contraion ou solvente associado é farmacêuticamente aceitável. No entanto, os sais e solvatos que têm contraions não farmacêuticamente aceitáveis ou solventes associados estão dentro do âmbito da presente invenção, por exemplo, para utilização como intermediários na preparação de outros compostos da invenção e os seus sais e solvatos.

[0118]Exemplos de sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis incluem acetato, adipato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, canforato, canforssulfonato (camsilato), caprato (decanoato), caproato (hexanoato), caprilato (octanoato), carbonato, bicarbonato, cinamato, citrato, ciclamato, dodecilsulfato (estolato), etano-1,2-dissulfonato (edisilato), etanossulfonato (esilato), formiato, fumarato, galactarato (mucato), gentisato (2,5-diidroxibenzoato), glucoheptonato (gluceptato), gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicerofosforato, glicolato, hipurato, bromidrato, cloridrato, iodidrato, isobutirato, lactato, lactobionato, laurato, maleato, malato, malonato, mandelato, metanossulfonato (mesilato), naftaleno-1, 5 -disulfonate (napadisilato), naftaleno-sulfonato (napsilato), nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato, difosfato, propionato, piroglutamato, salicilato, sebacato, estearato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, tosilato, undecilenato, 1-hidroxi-2-naftoato, 2,2-dicloroacetato, 2-hidroxietanossulfonato (isetionato), 2-oxoglutarato, 4-acetamidobenzoato, e 4-aminossalicílico. Numa concretização, o sal de adição de

ácido farmacologicamente aceitável é o cloridrato. Os sais não farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, trifluoroacetato, podem ser utilizados, por exemplo, no isolamento de um composto de Fórmula (I) e estão incluídos dentro do âmbito da presente invenção.

[0119]Exemplos de sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis incluem sais de amônio, lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, sais de alumínio, zinco, trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, dicioexilamina, N, N'-dibenziletlenodiamina, 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)amina, tri-(2-hidroxi-etil) amina, procaina, dibenzilpiperidina, deidroabietilamina, glucamina, N-metilglucamina, colidina, quinina, quinolina, lisina e arginina.

[0120]Alguns dos compostos da invenção podem formar sais com um ou mais equivalentes de um ácido (quando o composto contém uma fração básica) ou uma base (se o composto contém uma fração ácida). A presente invenção inclui no seu âmbito todas as possíveis formas de sais estequiométricos e não estequiométricos.

[0121]Os compostos da invenção que possuem, uma fração tanto básica como ácida podem estar na forma de zwitterions, sal de adição de ácido da fração básica ou sais de base da fração ácida.

[0122]Esta invenção também fornece conteúdo para a conversão de um sal farmacologicamente aceitável de um composto desta invenção num outro sal farmacologicamente aceitável de um composto da presente invenção.

[0123]Se um composto básico é isolado como um sal, o ácido livre correspondente ou forma de base livre do referido composto podem ser preparados por qualquer método adequado conhecido na técnica. Para os solvatos dos compostos de Fórmula (I), incluindo os solvatos dos sais dos compostos de Fórmula (I), que estejam na forma cristalina, o perito na técnica irá apreciar que os solvatos

farmaceuticamente aceitáveis podem ser formados, em que as moléculas de solvente são incorporadas na rede cristalina durante a cristalização. Os solvatos podem envolver solventes não aquosos, tais como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina, e EtOAc, ou podem envolver a água como o solvente, que é incorporado na rede cristalina. Os solvatos, em que a água é o solvente que é incorporado na rede cristalina são tipicamente referidos como "hidratos". Hidratos incluem hidratos estequiométricos, bem como composições contendo quantidades variáveis de água. A invenção inclui todos estes solvatos, em particular hidratos, por exemplo o monohidrato. Assim, a invenção proporciona um composto de Fórmula (I) ou um seu sal, especialmente um seu sal farmaceuticamente aceitável, como um solvato, particularmente como um hidrato, tal como um monohidrato.

[0124]Devido aos compostos da Fórmula (I) se destinarem ao uso em composições farmacêuticas será facilmente compreendido que, eles são de preferência, fornecidos na forma substancialmente pura, por exemplo pelo menos 60% pura, mais adequadamente pelo menos 75% pura e de preferência pelo menos 85%, especialmente pelo menos 98% pura (% são numa base de peso por peso). As preparações impuras dos compostos podem ser utilizadas para preparar as formas mais puras utilizadas nas composições farmacêuticas.

#### MÉTODOS SINTÉTICOS GERAIS

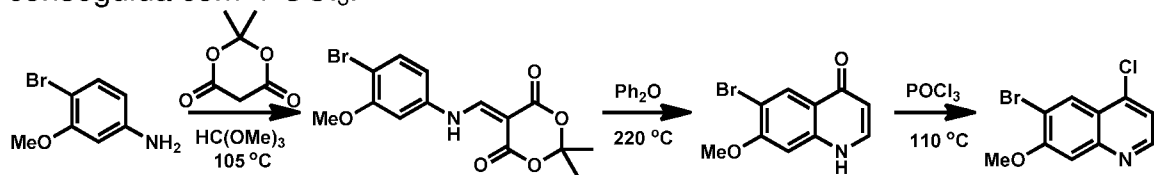
[0125]Os compostos de Fórmula (I) podem ser obtidos usando procedimentos de síntese ilustrados nos Esquemas abaixo ou por elaboração do conhecimento de um químico orgânico especialista. As sínteses proporcionadas nestes Esquemas são aplicáveis para a produção dos compostos da invenção dotados de uma série de diferentes grupos substituintes empregando precursores adequados, que são adequadamente protegidos se necessário, para conseguir a compatibilidade com as reações aqui delineadas. A subsequente desproteção, onde se fizer necessária, proporciona compostos da natureza geralmente revelada.

Porquanto os Esquemas são mostrados apenas com os compostos de Fórmula (I), eles são ilustrativos dos processos que podem ser usados para fazer os compostos da invenção.

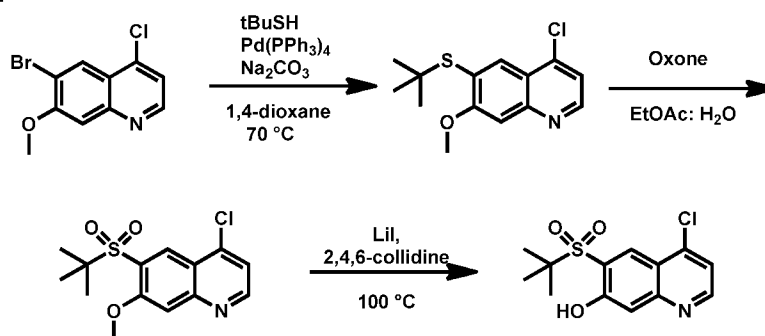
[0126] Os intermediários (compostos utilizados na preparação dos compostos do invento) podem também estar presentes na forma de sais. Assim, em referência a intermediários, a frase "composto (s) de fórmula (número)" significa que um composto tem a fórmula estrutural ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

[0127] Esquema 1: 6-bromo-4-cloro-7-(metiloxi) quinolinas, podem ser sintetizados através de condensação de uma anilina com ácido de Meldrum seguindo-se a ciclização do hidroxiquinolona.

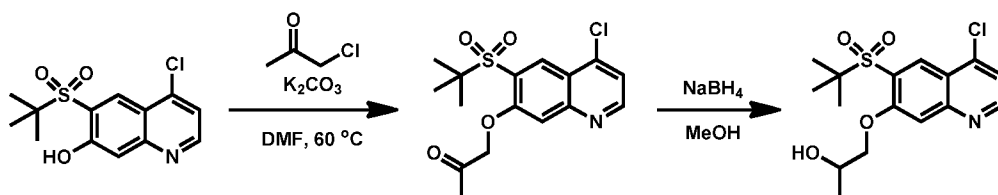
[0128] A conversão do hidroxiquinolona em cloroquinolona pode ser conseguida com  $\text{POCl}_3$ .



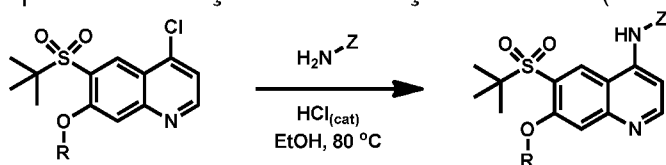
[0129] Esquema 2: 6-(terc-butilsulfonil)-4-cloroquinolin-7-óis podem ser sintetizados pela substituição catalisada por paládio do brometo de arila seguido por oxidação mediada por oxona do tioéter para a sulfona e subsequente desmetilação com LiI.



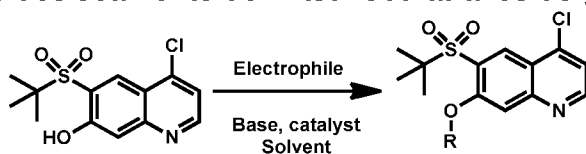
[0130] Esquema 3: 1-((6-(terc-butilsulfonil)-4-cloroquinolin-7-il)oxi)propan-2-óis podem ser produzidos por alquilação do 7-quinolol com cloroacetona e a subsequente redução com boro-hidreto de sódio.



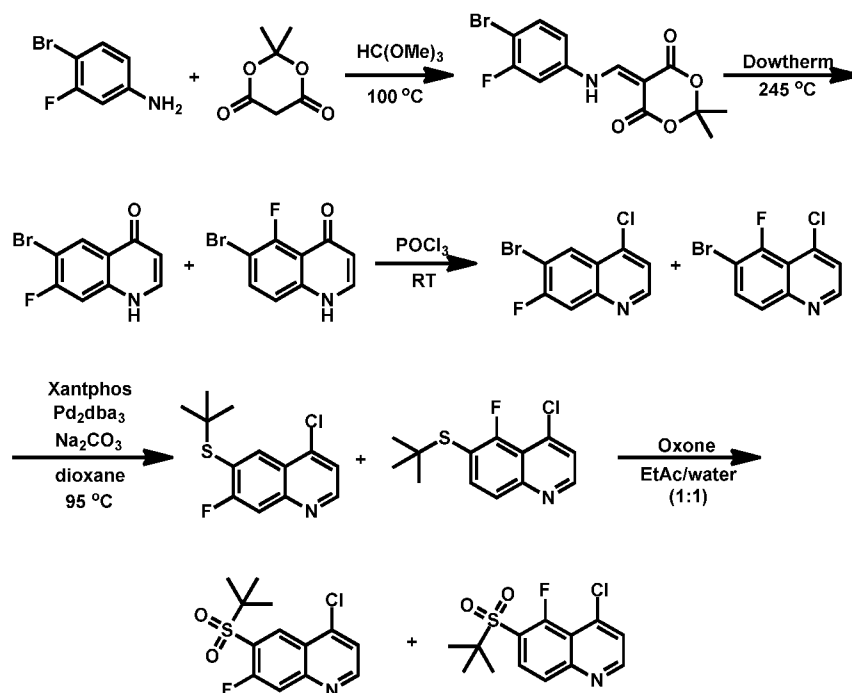
[0131]Esquema 4: Os grupos substituintes "Z" podem ser anexados ao núcleo quinolina depois de "R" ser fixado por meio de tratamento do núcleo cloroquinolina com a amina aromática apropriada em etanol a temperatura elevada mediada por HCl catalítico. N-metilpirrolidinona também pode ser empregada como solvente para esta reação sob condições neutras (sem HCl), a 100 °C.



[0132]Esquema 5: O substituinte "R<sup>an</sup>" pode ser adicionado a 7-quinolinol através da alquilação de eletrófilos tais como halogenetos de alquila ou epóxidos sob a ação de uma base, em geral, NaH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ou KO<sup>t</sup>Bu, com ou sem um catalisador ( tal como NaI), em solventes tais como DMF ou acetonitrila, a temperaturas variando de 0 °C a 100 °C. Esta reação também pode ser feita por meio de deslocamento de Mitsunobu através do grupo hidroxialquila.



[0133]Esquema 6: 6-(terc-butiltio)-4-cloro-7-fluoroquinolina / 6-(terc-butiltio)-4-cloro-5-fluoroquinolinas pode ser sintetizado através da condensação de 4-bromo-3-fluoroanilina com ácido de Meldrum seguindo por ciclização nos isômeros 5- e 7- das fluoroquinolonas. Esses isômeros podem ser clorados com POCl<sub>3</sub>, com subsequente formação do tioéter catalisada com paládio e oxidação na sulfona com oxona. As fluorquinolinas finais 6-(terc-butiltio)-4-cloro-7-fluoroquinolina e 6-(terc-butiltio)-4-cloro-5-fluoroquinolinas são separáveis por cromatografia em coluna de fase normal.



[0134] Os compostos da invenção podem ser particularmente úteis para o tratamento de doenças ou distúrbios mediados por RIP2 quinase, em particular doenças ou distúrbios mediados pela inibição de RIP2 quinase, tais como uveíte, enzima de conversão de interleucina-1 (ICE, também conhecida como Caspase-1) síndrome da febre associada (febre ICE), dermatite, lesão pulmonar aguda, diabetes mellitus tipo 2, artrite (especialmente artrite reumatóide), doenças intestinais inflamatórias (tais como colite ulcerativa e doença de Crohn), doença inflamatória do intestino de início precoce, doença intestinal inflamatória extraintestinal, prevenção de lesões por reperfusão de isquemia em órgãos sólidos (especificamente rins) em isquemia resposta a isquemia induzida por cirurgia cardíaca, transplante de órgãos, septicemia e outros ataques, doenças do fígado (esteatoepatite não-álcoolica, esteatoepatite álcoolica e hepatite autoimune), doenças alérgicas (tais como asma), reações de transplante (tal como a doença de enxerto versus hospedeiro), doenças autoimunes (tais como lúpus eritematoso sistêmico e esclerose múltipla), e distúrbios granulomatosos (tal como sarcoidose, síndrome de Blau, sarcoidose de início precoce, granulomatose de Wegner, e doença pulmonar intersticial).

[0135] Os compostos desta invenção podem ser particularmente úteis no

tratamento de uveíte, febre ICE, Síndrome de Blau, sarcoidose de início precoce, colite ulcerativa, doença de Crohn, granulomatose de Wegner e sarcoidose.

[0136]Numa concretização, a invenção é dirigida a um método de tratamento de uveíte, compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto de acordo com a Fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, a um ser humano em necessidade do mesmo. Numa outra forma de realização a invenção é dirigida a um método de tratamento da síndrome de febre associada à enzima de conversão em interleucina-1, compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto de acordo com a Fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, a um ser humano em necessidade do mesmo. Numa outra forma de realização da invenção é dirigida a um método de tratamento da síndrome Blau, compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto de acordo com a Fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, a um ser humano em necessidade do mesmo. Numa outra forma de realização, a invenção é dirigida a um método de tratamento de sarcoidose de início precoce, compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto de acordo com a Fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, a um ser humano em necessidade do mesmo. Numa outra forma de realização da invenção é dirigida a um método de tratamento de colite ulcerosa, compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto de acordo com a Fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, a um ser humano em necessidade do mesmo. Numa outra forma de realização a invenção é dirigida a um método de tratamento da doença de Crohn, compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto de acordo com a Fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, a um ser humano em necessidade do mesmo. Numa outra forma de realização da invenção é dirigida a um método de tratamento

de Granulomatose de Wegner, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de acordo com a Fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, a um ser humano em necessidade do mesmo. Numa outra forma de realização da invenção é dirigida a um método de tratamento de sarcoidose compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de acordo com a Fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, a um ser humano em necessidade do mesmo.

[0137]O tratamento de doenças ou distúrbios mediados por RIP2 quinase, ou de forma mais ampla, o tratamento de doenças mediadas pelo sistema imune, incluindo, mas não se limitando a, doenças alérgicas, doenças autoimunes, a prevenção da rejeição de transplantes e outros semelhantes, pode ser conseguida utilizando um composto desta invenção, como uma monoterapia ou em terapia de combinação dupla ou múltipla, em particular para o tratamento de casos imunes, tais como em combinação com outros agentes anti-inflamatórios e / ou anti-TNF, os quais podem ser administrados numa quantidades terapeuticamente eficazes, como é conhecido na técnica.

[0138]Os compostos de Fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser utilizados por si ou em combinação com outros agentes terapêuticos. As terapias de combinação de acordo com a presente invenção compreendem assim, a administração de pelo menos um composto de Fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e a utilização de pelo menos um outro agente terapeuticamente ativo. Preferencialmente, as terapias de combinação de acordo com a presente invenção compreendem a administração de pelo menos um composto de Fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e pelo menos um outro agente terapeuticamente ativo. O(s) composto (s) de Fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e o(s) outro(s) agente(s) terapeuticamente ativo(s) pode(m) ser administrado(s), em conjunto numa única composição

farmacêutica ou separadamente e, quando administrados separadamente isto pode ocorrer simultaneamente ou sequencialmente em qualquer ordem. As quantidades de composto(s) de Fórmula (I) e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, e o outro agente terapeuticamente ativos(s) e os tempos relativos de administração serão selecionados de modo a conseguir o desejado efeito terapêutico combinado. Assim, num outro aspecto, é proporcionada uma combinação compreendendo um composto de Fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em conjunto com um ou mais de outros agentes terapeuticamente ativos.

[0139]Assim, num aspecto, o composto de Fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e as composições farmacêuticas compreendendo um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, de acordo com a invenção podem ser utilizados em combinação com um ou mais agentes terapêuticos ou incluir outros ainda, por exemplo, um agente antiinflamatório e / ou um agente anti-TNF.

[0140]Os compostos da invenção podem ser administrados em combinação com corticosteróides e/ou agentes anti-TNF para o tratamento da síndrome de Blau, sarcoidose de início precoce; ou em combinação com biológicos anti-TNF ou outros biológicos antiinflamatórios para o tratamento da doença de Crohn; ou em combinação com 5-ASA (mesalazina) ou sulfasalazina para tratar a colite ulcerativa; ou em combinação com corticosteróides de baixa dosagem e/ou metotrexato para tratar granulomatose de Wegner ou sarcoidose ou doença pulmonar intersticial; ou em combinação com um produto biológico (por exemplo, anti-TNF, anti-IL-6, etc.) para o tratamento da artrite reumatóide; ou em combinação com anti-IL-6 e / ou metotrexato para tratar a febre ICE.

[0141]Exemplos de agentes antiinflamatórios adequados incluem ácido 5-aminossalicílico e preparações de mesalamina, sulfasalazina, hidroxiclороquina, tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina), metotrexato, ciclofosfamida, ciclosporina,

inibidores de JAK (tofacitinib), corticosteróides, particularmente os corticosteróides de baixa dosagem (como a prednisona (Deltasone®) e budesonida) e biológicos antiinflamatórios, tais como anti-IL6R mAbs (Actemra® (tocilizumab)), biológicos anti-IL6, biológicos anti-IL-1 ou IL-12 ou IL-23 (ustekinumabe (Stelara®)), agentes anti-integrina (natalizumab (Tisabri®)), anti-CD20 mAbs (rituximab (Rituxan®) e ofatumumabe (Arzerra®)), e outros agentes, tais como abatacept (Orencia®) anakinra (Kineret®), e belimumab (Benlista®), biológicos CD4 e outros inibidores de citocinas ou biológicos para célula T ou receptores de células B ou interleucinas. Exemplos de agentes anti-TNF adequados incluem os biológicos anti-TNF, tais como Enbrel® (etanercept), Humira® (adalimumab), Remicade® (infliximab), Cimzia® (certolizumab), e Simponi® (golimumab).

[0142]A invenção fornece um composto da invenção para utilização em terapia. Esta invenção também fornece um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmacologicamente aceitável, para utilização na terapia. Especificamente, esta invenção fornece os compostos aqui descritos para utilização em terapia.

[0143]Numa outra forma de realização, esta invenção fornece um composto da invenção para utilização no tratamento de uma doença ou distúrbio mediado pela inibição de RIP2 quinase. Numa outra forma de realização, esta invenção proporciona um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável, para utilização no tratamento de uma doença ou distúrbio mediado pela inibição da RIP2 quinase. Especificamente, esta invenção fornece os compostos aqui descritos para utilização no tratamento de uma doença ou distúrbio mediado pela inibição de RIP2 quinase. Numa outra forma de realização esta invenção proporciona um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmacologicamente aceitável, para utilização no tratamento da uveíte, síndrome da febre associada à enzima de conversão em interleucina-1, dermatite, lesão pulmonar aguda, diabetes melitus tipo 2, artrite, artrite reumatóide, colite ulcerativa, doença de Crohn, doença inflamatória do

intestino de início precoce, doença intestinal inflamatória extra-intestinal, prevenção de lesão por reperfusão de isquemia em transplante de órgão sólido, esteatopatia não-álcoolica, esteatoepatite alcoólica, hepatite autoimune, asma, doença do enxerto versus hospedeiro, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, sarcoidose, sarcoidose de início precoce/síndrome de Blau, granulomatose de Wegner ou doença pulmonar intersticial. Numa outra forma de realização esta invenção proporciona um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização no tratamento da uveíte. Numa outra forma de realização esta invenção proporciona um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização no tratamento da síndrome da febre associada à enzima de conversão em interleucina-1. Numa outra forma de realização esta invenção proporciona um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização no tratamento de síndrome de Blau. Numa outra forma de realização esta invenção proporciona um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização no tratamento de sarcoidose de início precoce. Numa outra forma de realização esta invenção proporciona um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para utilização no tratamento da colite ulcerativa. Numa outra forma de realização, esta invenção proporciona um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para utilização no tratamento da doença de Crohn. Numa outra forma de realização, esta invenção proporciona um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para utilização no tratamento de doença inflamatória do intestino de início precoce. Numa outra forma de realização, esta invenção proporciona um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização no tratamento de doença inflamatória do intestino extraintestinal. Numa outra forma de realização, esta invenção proporciona um composto de Fórmula (I), ou um seu sal

farmaceuticamente aceitável, para utilização no tratamento de Granulomatose de Wegner. Numa outra forma de realização, esta invenção proporciona um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização no tratamento da sarcoidose.

[0144]A presente invenção proporciona especificamente, a utilização de um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, como uma substância terapêutica ativa no tratamento de uma doença ou distúrbio mediado por RIP2 quinase, por exemplo, as doenças e distúrbios aqui descritos. Mais especificamente, esta invenção proporciona a utilização de um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para o tratamento de uma doença ou distúrbio mediado pela inibição de RIP2 quinase. A presente invenção proporciona especificamente, a utilização dos compostos aqui descritos para o tratamento de uma doença ou distúrbio mediados pela inibição de RIP2 quinase. Por conseguinte, a invenção proporciona a utilização de um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, como uma substância terapêutica ativa no tratamento de um ser humano em necessidade do mesmo com uma doença mediada pela inibição de RIP2 quinase.

[0145]A invenção também proporciona a utilização de um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, na manufatura de um medicamento para utilização no tratamento de uma doença ou distúrbio mediado por RIP2 quinase, por exemplo, as doenças e distúrbios aqui citados. Mais especificamente, esta invenção proporciona para a utilização de um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, na manufatura de um medicamento para o tratamento de uma doença ou distúrbio mediado pela inibição de RIP2 quinase. Por conseguinte, a invenção proporciona a utilização de um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, na manufatura de um medicamento para utilização no tratamento de um ser humano em

necessidade do mesmo com uma doença ou distúrbio mediado por inibição de RIP2 quinase. Numa forma de realização, esta invenção proporciona a utilização de um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmacologicamente aceitável, na fabricação de um medicamento para utilização no tratamento de uveíte, síndrome da febre associada à enzima de conversão em interleucina-1, dermatite, lesão pulmonar aguda, diabetes mellito tipo 2, artrite, artrite reumatóide, colite ulcerativa, doença de Crohn, doença inflamatória do intestino de início precoce, doença inflamatória extra-intestinal, prevenção de lesão de isquemia de reperfusão no transplante de órgão sólido, esteatoepatite não-álcoolica, esteatoepatite alcoólica, hepatite autoimune, asma, doença do enxerto versus hospedeiro, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, sarcoidose, síndrome de Blau/sarcoidose de início precoce, granulomatose de Wegner ou doença pulmonar intersticial. Numa outra forma de realização, esta invenção proporciona a utilização de um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmacologicamente aceitável, na fabricação de um medicamento para utilização no tratamento da uveíte. Numa outra forma de realização, esta invenção proporciona para a utilização de um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmacologicamente aceitável, na fabricação de um medicamento para utilização no tratamento da síndrome de febre associada com a enzima de conversão em interleucina-1. Numa outra forma de realização, esta invenção proporciona a utilização de um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmacologicamente aceitável, na fabricação de um medicamento para utilização no tratamento da sarcoidose de início precoce. Numa outra forma de realização, esta invenção proporciona a utilização de um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmacologicamente aceitável, na fabricação de um medicamento para utilização no tratamento da colite ulcerativa. Numa outra forma de realização, esta invenção proporciona a utilização de um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmacologicamente aceitável, na fabricação de um medicamento para utilização no tratamento da doença de Crohn. Numa outra forma de realização,

esta invenção proporciona para a utilização de um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmacologicamente aceitável, na fabricação de um medicamento para utilização no tratamento da granulomatose de Wegner. Numa outra forma de realização, esta invenção proporciona a utilização de um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmacologicamente aceitável, na fabricação de um medicamento para utilização no tratamento da sarcoidose. Numa outra forma de realização, esta invenção proporciona a utilização de um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmacologicamente aceitável, na fabricação de um medicamento para utilização no tratamento da doença inflamatória do intestino de início precoce. Numa outra forma de realização, esta invenção proporciona a utilização de um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmacologicamente aceitável, na fabricação de um medicamento para utilização no tratamento da doença inflamatória extraintestinal. Numa outra forma de realização, esta invenção proporciona a utilização de um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmacologicamente aceitável, na fabricação de um medicamento para utilização no tratamento de síndrome de Blau.

[0146]Uma "quantidade terapêuticamente eficaz" pretende significar aquela quantidade de um composto que, quando administrado a um paciente em necessidade desse tratamento, é suficiente para realizar o tratamento, como aqui definido. Assim, por exemplo, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmacologicamente aceitável, é uma quantidade de um agente da invenção que, quando administrada a um ser humano dela necessitado, é suficiente para modular ou inibir a atividade RIP2 quinase de tal modo que, um estado de doença que é mediado por essa atividade seja reduzido aliviado ou impedido. A quantidade de um determinado composto que vai corresponder a uma tal quantidade irá variar dependendo de fatores tais como o composto particular (por exemplo, a potência ( $IC_{50}$ ), a eficácia ( $EC_{50}$ ), e a meia-vida biológica do composto particular), estado da doença e sua gravidade, a identidade

(por exemplo, idade, tamanho e peso) do paciente em necessidade de tratamento, mas pode, não obstante, ser rotineiramente determinada por um perito na técnica. Da mesma forma, a duração do tratamento e o período de tempo de administração (período de tempo entre doses e o calendário das dosagens, por exemplo, antes de / com / após as refeições) do composto irá variar, de acordo com a identidade do paciente em necessidade desse tratamento ( por exemplo, peso), do composto em particular e as suas propriedades (por exemplo, características farmacêuticas), doença ou distúrbio e sua gravidade e a composição específica e método sendo utilizados, mas, no entanto, pode ser determinada por um perito na técnica.

[0147]"Tratar" ou "tratamento" pretende significar, pelo menos, a atenuação de uma doença ou distúrbio num paciente. Os métodos de tratamento para a atenuação de uma doença ou distúrbio incluem o uso dos compostos desta invenção, de qualquer modo convencionalmente aceitável, por exemplo, para a prevenção, retardo, profilaxia, terapia ou cura de uma doença ou distúrbio mediados. Doenças específicas e patologias que podem ser particularmente suscetíveis ao tratamento utilizando um composto da presente invenção são aqui descritos.

[0148]Os compostos da invenção podem ser administrados por qualquer via apropriada de administração, incluindo administração sistêmica e administração tópica. A administração sistêmica inclui administração oral, administração parentérica, administração transdérmica, administração retal, e administração por inalação. A administração parentérica refere-se as vias de administração que não as entéricas, transdérmica, ou por inalação, sendo, tipicamente por injeção ou infusão. A administração parentérica inclui administração intravenosa, intramuscular e injeção subcutânea ou infusão. Inalação refere-se a administração aos pulmões do paciente seja inalado através da boca ou através das passagens nasais. A administração tópica inclui aplicação à pele do paciente.

[0149]Os compostos da invenção podem ser administrados uma vez ou de

acordo com um regime de dosagem em que um número de doses são administradas a diferentes intervalos de tempo para um dado período de tempo. Por exemplo, as doses podem ser administradas uma, duas, três, ou quatro vezes por dia. As doses podem ser administradas até o efeito terapêutico desejado ser atingido ou indefinidamente para manter o desejado efeito terapêutico. Os regimes de dosagem adequados para um composto da invenção dependerá das propriedades farmacocinéticas do composto, como a absorção, distribuição, e meia-vida, que podem ser determinados pelo perito na técnica. Além disso, os regimes de dosagem adequados, incluindo a duração desses esquemas administrados para um composto da invenção dependerá, da doença ou distúrbio a ser tratado, da gravidade da doença ou distúrbio sendo tratados, da idade e condição física do paciente a ser tratado, do histórico médico do paciente a ser tratado, da natureza da terapia concorrente, do efeito terapêutico desejado, e de fatores semelhantes dentro do conhecimento e prática do perito na técnica. Será adicionalmente entendido pelos peritos na técnica que estes regimes de dosagem adequados podem exigir o ajuste dado uma resposta individual de um paciente para o regime de dosagem ou ao longo do tempo conforme as necessidades individuais do paciente exigirem.

[0150] Para uso em terapia, os compostos da invenção serão normalmente, mas não necessariamente, formulados numa composição farmacêutica antes da administração a um paciente. Por conseguinte, a invenção também é dirigida a composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

[0151] Numa forma de realização, é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende 1-((6-(*tert*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol como a base livre e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Numa outra forma de realização, é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende 1-((6-(*tert*-butilsulfonil)-4-((3,4-

dimetil-1 *H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

[0152] Numa outra forma de realização, é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende *R*)-1-((6-(*terc*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol ou (*S*)-1-((6-(*terc*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol como a base livre e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Numa outra forma de realização, é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo *R*)-1-((6-(*terc*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol ou (*S*)-1-((6-(*terc*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

[0153] Numa outra forma de realização, é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo (*R*)-1-((6-(*terc*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol como a base livre e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Numa outra forma de realização, é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende (*R*)-1-((6-(*terc*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

[0154] Numa outra forma de realização, é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo cloridrato de *R*)-1-((6-(*terc*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol, e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Numa outra forma de realização, é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo cloridrato de (*R*)-1-((6-(*terc*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol, por ter

o PXRD da Figura 1 e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

[0155] Numa outra forma de realização, é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende 1-((6-(*tert*-butil-sulfonil)-4-((3,4-dimetil)1*H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol como a base livre e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis. Numa outra forma de realização, é proporcionada uma composição farmacêutica que compreende 1-((6-(*tert*-butil-sulfonil)-3,4-dimetil)-1*H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

[0156] Numa outra forma de realização, é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo 6-(*tert*-butil-sulfonil)-*N*-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina na forma de a base livre e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis. Numa outra forma de realização, é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo cloridrato de 6-(*tert*-butil-sulfonil)-*N*-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina, ou um seu sal farmacologicamente aceitável e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis. Numa outra forma de realização, é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo cloridrato de 6-(*tert*-butil-sulfonil)-*N*-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina monoidratado e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis. Numa outra forma de realização, é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo cloridrato de 6-(*tert*-butil-sulfonil)-*N*-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina, monoidratado com a PXRD da Figura 2 e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

[0157] As composições farmacêuticas da invenção podem ser preparadas e embaladas a granel em que uma quantidade eficaz de um composto da invenção pode ser extraído e em seguida oferecida ao paciente, tal como na forma de pós,

xaropes e soluções injetáveis. Alternativamente, as composições farmacêuticas da invenção podem ser preparadas e embaladas em forma de dosagem unitária. Para aplicação oral, por exemplo, um ou mais comprimidos ou cápsulas podem ser administrados. Uma dose da composição farmacêutica contém pelo menos uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção (isto é, um composto de Fórmula (I), ou um seu sal, especialmente um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo). Quando preparada em forma de dosagem unitária, as composições farmacêuticas podem conter de 1 mg a 1000 mg de um composto desta invenção.

[0158]Como aqui proporcionadas, as formas de dosagem unitárias (composições farmacêuticas) que contêm entre 1 mg e 1000 mg de um composto da invenção podem ser administradas uma, duas, três, ou quatro vezes por dia, de preferência uma, duas, ou três vezes ao dia, e mais preferencialmente, uma ou duas vezes ao dia, para realizar o tratamento de uma doença ou distúrbio mediado por RIP2.

[0159]As composições farmacêuticas da invenção contêm, tipicamente, um composto da invenção. No entanto, em certas formas de realização, as composições farmacêuticas da invenção contêm mais do que um composto da invenção. Além disso, as composições farmacêuticas da invenção podem, opcionalmente, compreender ainda um ou mais compostos farmacêuticamente ativos adicionais.

[0160]Como aqui utilizado, "excipiente farmacêuticamente aceitável" significa um material, composição ou veículo envolvido em dar forma ou consistência à composição. Cada excipiente tem de ser compatível com os outros ingredientes da composição farmacêutica, quando misturados, de forma que as interações que iriam reduzir substancialmente a eficácia do composto da invenção, quando administrada a um paciente e as interações que resultariam em composições farmacêuticas que não são farmacêuticamente aceitáveis sejam evitadas. Além disso, cada excipiente

deve, obviamente, ser de pureza suficientemente elevada a fim de torná-lo farmacêuticamente aceitável.

[0161]Os compostos da invenção e o excipiente ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis serão tipicamente formulados numa forma de dosagem adaptada para administração ao paciente pela via de administração desejada. As formas de dosagem convencionais incluem aquelas adaptadas para (1) administração oral, tal como comprimidos, cápsulas, comprimidos ovais, pílulas, trociscos, pós, xaropes, elixires, suspensões, soluções, emulsões, saquetas e hóstias e; (2) administração parentérica tais como soluções estéreis, suspensões e pós para reconstituição; (3) administração transdérmica tal como emplastos transdérmicos; (4) administração retal, tal como supositórios; (5) por inalação, tal como aerossóis e soluções; e (6) a administração tópica, tal como cremes, unguentos, loções, soluções, pomadas, sprays, espumas e geles.

[0162]Os excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados irão variar, dependendo da forma de dosagem particular escolhida. Além disso, os excipientes farmacêuticamente aceitáveis apropriados podem ser escolhidos para uma função especial, prestando-se na composição. Por exemplo, certos excipientes farmacêuticamente aceitáveis, podem ser escolhidos pela sua capacidade em facilitar a produção de formas de dosagem uniforme. Alguns excipientes farmacêuticamente aceitáveis podem ser escolhidos pela sua capacidade em facilitar a produção de formas de dosagem estáveis. Alguns excipientes farmacêuticamente aceitáveis, podem ser escolhidos pela sua capacidade para facilitar o transporte do composto ou compostos da invenção, uma vez administrados ao paciente a partir de um órgão, ou uma parte do corpo, para outro órgão, ou outra parte do corpo. Alguns excipientes farmacêuticamente aceitáveis, podem ser escolhidos por sua capacidade em aumentar a aceitação por parte do paciente.

[0163]Os excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados incluem os

seguintes tipos de excipientes: diluentes, cargas, aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes, deslizantes, agentes de granulação, agentes de revestimento, agentes de umectação, solventes, cossolventes, agentes de suspensão, emulsionantes, adoçantes, agentes aromatizantes, agentes que mascaram o sabor, agentes corantes, agentes anti-aglomerantes, agentes umectantes, agentes quelantes, agentes plastificantes, agentes de aumento da viscosidade, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensoativos e agentes tamponantes. O especialista na técnica compreenderá que determinados excipientes farmacologicamente aceitáveis podem prestar-se a mais de uma função e podem se prestar a funções alternativas, dependendo de quanto do excipiente está presente na formulação e que outros ingredientes estão presentes na formulação.

[0164]Os peritos na técnica dotados do conhecimento e habilidade na técnica irão selecionar excipientes adequados farmacologicamente aceitáveis em quantidades apropriadas para uso na presente invenção. Além disso, há uma série de recursos que estão disponíveis aos peritos na técnica que descrevem os excipientes farmacologicamente aceitáveis e que podem ser úteis na seleção de excipientes farmacologicamente aceitáveis adequados. Os exemplos incluem Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), e The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

[0165]As composições farmacêuticas da invenção são preparadas utilizando técnicas e métodos conhecidos dos peritos na técnica. Alguns dos métodos vulgarmente utilizados na técnica estão descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

[0166]Num aspecto, a invenção é dirigida a uma forma de dosagem oral sólida tal como um comprimido ou cápsula compreendendo uma quantidade eficaz

de um composto da invenção e um diluente ou uma carga. Os diluentes adequados e as cargas incluem lactose, sacarose, dextrose, manitol, sorbitol, amido (por exemplo amido de milho, amido de batata, e amido pré-gelatinizado), celulose e seus derivados (por exemplo, celulose microcristalina), sulfato de cálcio, e fosfato de cálcio dibásico. A forma de dosagem oral sólida pode compreender ainda um ligante. Ligantes adequados incluem amido (por exemplo amido de milho, amido de batata, e amido pré-gelatinizado), gelatina, acácia, alginato de sódio, ácido algínico, tragacanto, goma guar, povidona e celulose e seus derivados (por exemplo, celulose microcristalina). A forma de dosagem sólida oral pode conter adicionalmente, um desintegrante. Os desintegrantes adequados incluem crospovidona, glicolato de amido de sódio, croscarmelose, ácido algínico e carboximetilcelulose de sódio. A forma de dosagem sólida oral pode conter adicionalmente, um lubrificante. Lubrificantes adequados incluem ácido esteárico, estearato de magnésio, estearato de cálcio, e talco.

#### EXEMPLOS

[0167]Os seguintes exemplos ilustram a invenção. Esses exemplos não se destinam a limitar o âmbito da presente invenção, mas, ao contrário proporcionar orientação aos perito na técnica para preparar e utilizar os compostos, composições e métodos da presente invenção. Embora formas de realização particulares da presente invenção estejam descritas, o perito na técnica compreenderá que várias alterações e modificações podem ser feitas sem se afastar do espírito e âmbito da invenção.

[0168]A invenção também inclui várias formas deuteradas dos compostos de Fórmula (I). Cada átomo de hidrogênio disponível ligado a um átomo de carbono pode ser independentemente substituído com um átomo de deutério. Uma pessoa com conhecimentos correntes na técnica saberá como sintetizar formas deuteradas dos compostos de Fórmula (I).

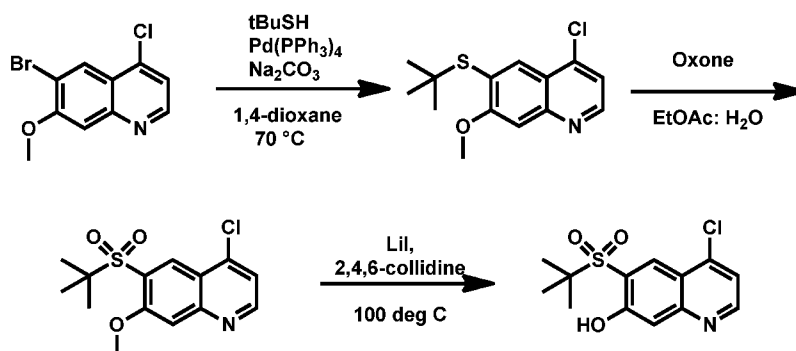
[0169]A nomenclatura para os compostos intermediários e finais aqui descritos foram gerados usando o software do programa de nomenclatura ACD/Name Pro V6.02 disponível de Advanced Chemistry Development, Inc., 110 Yonge Street, 14<sup>th</sup> Floor, Toronto, Ontario, Canada, M5C 1T4 (<http://www.acdlabs.com/>) ou o programa de nomenclatura ChemDraw, Struct=Name Pro 12.0, como uma parte de ChemBioDraw Ultra, disponível de CambridgeSoft. 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140 USA ([www.cambridgesoft.com](http://www.cambridgesoft.com)). Será apreciado pelos peritos na técnica que, em alguns casos, este programa irá nomear um composto estruturalmente representado como um tautômero daquele composto. Deve ser entendido que, qualquer referência a um composto mencionado ou um composto estruturalmente representado destina-se a abranger todos os tautômeros desses compostos e quaisquer misturas de tautômeros.

[0170]Nas seguintes descrições experimentais, podem ser utilizadas as seguintes abreviaturas:

Abreviaturas	Significado
2-MeTHF	2-metil tetraidrofurano
AcOH	Ácido acetic
aq	Aquoso
Salmoura	NaCl aquoso saturado
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DCM	Cloreto de metileno
CH <sub>3</sub> CN ou MeCN ou ACN	Acetonitrila
CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	Metilamina
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de césio
conc.	Concentrado
d	Dia
DCE	1,2-dicloroetano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfoxido
equiv	Equivalentes
Et	Etila
Et <sub>2</sub> O ou DME	Éter dietílico

EtOAc	Acetato de etila
EtOH	Etanol
h, hr	Hora
HCl	Ácido clorídrico
IPA	Álcool isopropílico
iPr <sub>2</sub> O	Éter diisopropílico
KO <sup>t</sup> -Bu	<i>terc</i> -butoxido de potássio
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de potássio
Me	Metila
MeOH ou CH <sub>3</sub> OH	Metanol
MgSO <sub>4</sub>	Sulfato de magnésio
min(s)	minuto(s)
MS	Espectro de massa
μw	Microondas
NaBH <sub>4</sub>	Boroidreto de sódio
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de sódio
NaHCO <sub>3</sub>	Bicarbonato de sódio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato de sodio
NH <sub>4</sub> Cl	Cloreto de amonio
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	tris(dibenzilideno-acetona)dipaládio(0)
Ph	Fenila
RBF ou rbf	Frasco de fundo Redondo
rt ou RT	Temperatura ambiente
satd ou sat'd	Saturado
TFA	Acido trifluoracético
THF	Tetraidrofurano
t <sub>R</sub>	Tempo de retenção

## Preparação 1

6-(*terc*-butilsulfonil)-4-cloroquinolin-7-ol

[0171]Etapa 1. 6-(*terc*-butiltio)-4-cloro-7-metoxiquinolona: Uma mistura de 6-

bromo-4- cloro-7-metoxiquinolina (50 g, 183 mmol), Pd (Ph<sub>3</sub> P)<sub>4</sub> (5,30 g , 4,59 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (48,6 g, 459 mmol) e 1,4-dioxano (895 mL) foi purgada com nitrogênio durante 10 minutos. 2-metil-2-propanotiol (tBuSH; 22,75 mL, 202 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida a 70 ° C durante 4 d. A reação foi arrefecida até a temperatura ambiente e lavada através de uma camada de gel de sílica que tinha sido pré-umedecida com EtOAc usando 100% de EtOAc como eluente. As frações contendo o produto foram trituradas com MeOH e combinadas para dar 6-(terc-butiltio)- 4-cloro-7-metoxiquinolina (37,5 g, 128 mmol, 69,6% de rendimento).

[0172]<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.79 (d, *J*=4.8 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.63 (d, *J*=4.8 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 1.31 (s, 9 H). MS (m/z) 282.

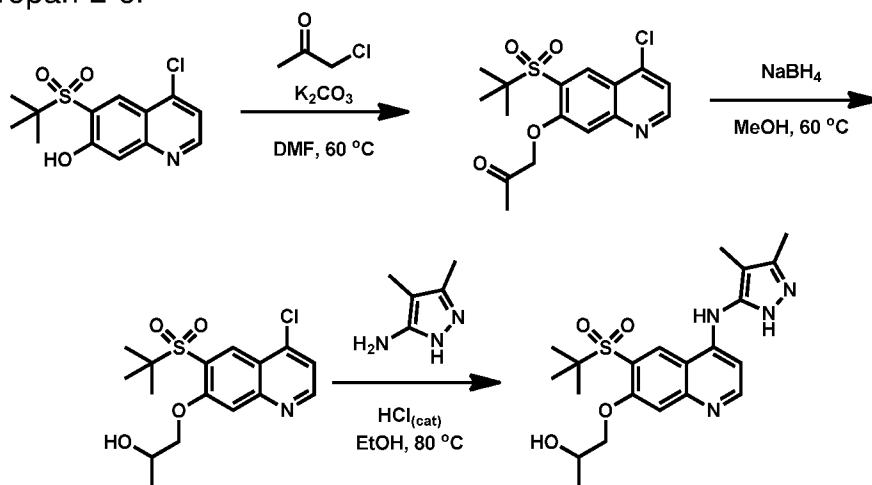
[0173]Etapa 2. 6-(terc-butilsulfonil)-4-cloro-7-metoxiquinolina: A uma solução de 6-(terc-butiltio)-4-cloro-7-metoxiquinolina (18,5 g, 63,0 mmol) em EtOAc (315 mL) e água (315 mL) foi adicionado oxona (44,6 g, 72,5 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 18 h. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram concentrados até à secura, dissolvidos numa quantidade mínima de 10% de MeOH / DCM, carregados numa coluna de sílica Biotage 340g e purificados por meio de cromatografia de coluna (Biotage SP-1, 340 g, 100% de EtOAc durante 20 min, em seguida, 0% -20% de MeOH / EtOAc). As frações mais puras foram concentradas até secura e trituradas com EtOAc para proporcionar 6-(terc-butilsulfonil)-4-cloro-7-metoxiquinolina (15,2 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,95 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1H), 7,71-7,79 (m, 2 H), 4,04 (s, 3H) , 1,31 (s, 9 H). MS (m / z) 314.

[0174]Etapa 3. 6-(terc-butilsulfonil)-4-cloroquinolin-7-ol: A um rbf seco no forno adicionou-se 6-(terc-butilsulfonil)-4-cloro-7-metoxiquinolina (5,85 g, 18,64 mmol) seguido por iodeto de lítio (7,49 g, 55,9 mmol) e 2,4,6-colidina (37,3 ml)

Aqueceu-se, a 100 ° C durante 4 h. A reação foi diluída com  $iPr_2O$  com agitação vigorosa e filtrou-se o sólido resultante. Ao filtrar através do funil de Buchner, enxaguado abundantemente com  $iPr_2O$ , manteve-se uma camada de solvente sobre o bolo de filtro, de modo a não expor ao ar. Em seguida, muito rapidamente, concluiu-se a filtração e a torta de filtro foi transferida para um béquer. Diluiu-se com HCl IN (125 mL) e 2-MeTHF. As camadas separadas foram extraídas 4 vezes com 2-MeTHF e uma vez com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, em seguida duas vezes com tiosulfato de sódio a 5% (estas lavagens foram feitas rapidamente, de modo a não promover quaisquer reações secundárias). Lavou-se as fases orgânicas combinadas com salmoura, depois secou-se sobre  $MgSO_4$ , filtrou-se e concentrou-se para proporcionar o produto como um sólido castanho: 6-(terc-butilsulfonil)-4-cloroquinolin-7-ol (5,07 g, 16,91 mmol, 91% de rendimento).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,33 (s, 9 H) 7,56 (s, 1 H) 7,66 (d,  $J = 4,80$  Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,85 (d,  $J = 4,80$  Hz, 1 H), 11,46 (s, 1 H), EM: m / z: 300,0  $[M + H]^+$

#### Exemplo 1

[0175] 1-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol



[0176] Etapa 1: 1-((6-(terc-butilsulfonil)-4-cloroquinolin-7-il)oxi) propan-2-ona:

A uma solução de 6-(terc-butilsulfonil)-4-cloroquinolin-7-ol (500 mg, 1,668 mmol) em

DMF (8162  $\mu$ l) foi adicionado  $K_2CO_3$  (692 mg, 5,00 mmol) seguido por 1-cloropropan-2-ona (178  $\mu$ l, 2,502 mmol). Aqueceu-se a 60 °C durante 30 min. A amostra em bruto foi purificada por meio de cromatografia de fase normal Biotage (coluna de 25 g SNAP, 0% - 65%, 65% hex / EtOAc). As frações contendo o produto puro foram combinadas e concentradas conduzindo ao produto como um sólido esbranquiçado: 1-((6-(terc-butilsulfonil)-4-cloroquinolin-7-il)oxi) propan-2-ona (192 mg, 0,540 mmol, 32,3% de rendimento).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,34 (s, 9 H) 2,27 (s, 3H), 5,21 (s, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 7,76 (d,  $J = 4,80$  Hz, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 8,93 (d,  $J = 4,80$  Hz, 1 H). EM: m / z: 356,1  $[M + H]^+$ .

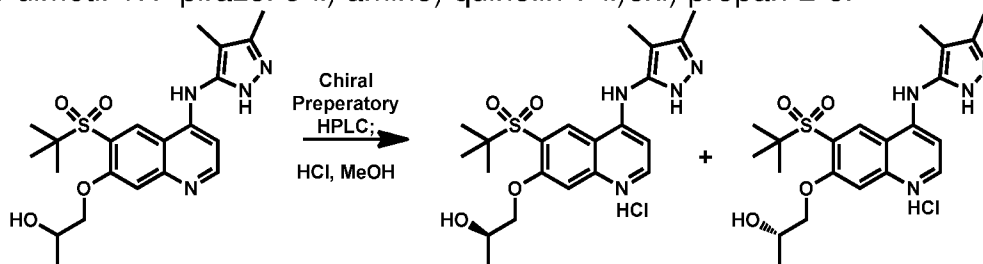
[0177]Etapa 2: 1-((6- (terc-butilsulfonil)-4-cloroquinolin-7-il)oxi) propan-2-ol: A uma suspensão de 1-((6- (terc-butilsulfonil)-4-cloroquinolin-7-il)oxi) propan-2-ona (100 mg, 0,281 mmol) em MeOH (2810  $\mu$ l) adicionou-se  $NaBH_4$  (13,29 mg, 0,351 mmol) à temperatura ambiente. A suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante 20 min. O solvente foi removido a vácuo. Redissolveu-se em DCM sendo arrefecida com  $Na_4Cl$  sat. aq. Separou-se e extraiu-se mais duas vezes com DCM. Lavou-se as fases orgânicas combinadas com salmoura, depois secou-se sobre  $MgSO_4$ , filtrou-se e concentrou-se proporcionando 1-((6- (terc-butilsulfonil)-4-cloroquinolin-7-il)oxi) propan-2-ol (98,8 mg, 0,276 mmol, 98% de rendimento) como uma espuma esbranquiçada.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,25 (d,  $J = 6,06$  Hz, 3 H) 1,33 (s, 9 H) 4,00-4,20 (m, 3 H) 4,81 (d,  $J = 4,29$  Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,76 (d,  $J = 4,80$  Hz, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,94 (d,  $J = 4,80$  Hz, 1 H). EM: m / z: 358,1  $[M + H]^+$ .

[0178]Etapa 3: 1-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol: A 1-((6- (terc-butilsulfonil)-4-cloroquinolin-7- il)oxi) propan-2-ol (98 mg, 0,274 mmol) e 3,4-dimetil-1H-pirazol-5-amina (39,6 mg, 0,356 mmol) foi adicionado EtOH (685  $\mu$ l) seguido por 1 gota de HCl 2N aquoso (9,99 mg, 0,274 mmol). O frasco de microondas foi selado e aquecido a 80 ° C, atrás de um

anteparo contra explosão durante a noite. Reação concentrada. A amostra em bruto foi filtrada e purificada num sistema de HPLC de fase reversa Gilson utilizando uma coluna Sunfire C18 OBD 30 x 100 mm com um gradiente de 10-45% de acetonitrila (0,1% TFA) / água (0,1% TFA) e uma taxa de fluxo de 30 mL /min durante 10 min. As frações contendo o produto puro foram combinadas e concentradas. o resíduo amarelo resultante foi reconstituído em MeOH. Passado através de um cartucho Biotage Si-carbonato, lavado com MeOH. Foi concentrado resultando num sólido amarelado. Triturou-se com  $iPr_2O$  e filtrou-se para proporcionar a base livre do produto como um pó amarelo pálido: 1-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il) amino) quinolin-7-il) oxi) propan-2-ol (51,3 mg, 0,116 mmol, 42,4% de rendimento).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,24 (d,  $J = 5,81$  Hz, 3 H) 1,32 (s, 9 H) 1,76 (s, 3H), 2,18 (s, 4 H) 3,91-4,13 ( m, 3 H) 4,72 (br. s, 1 H) 6,37 (d,  $J = 4,29$  Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 8,38 (d,  $J = 4,80$  Hz, 1 H) 8,92 (s, 1 H), 9,33 (br. s., 1 H). EM: m / z: 433,3  $[M + H]^+$ .

### Exemplo 2

[0179]cloridrato de (R)-1-((6- (terc-butilsulfonil)-4-((3, 4-dimetil-1H-pirazol-5-il) amino) quinolin-7- il)oxi) propan-2-ol e cloridrato de ( S ) - 1-((6- (terc-butilsulfonil)-4- ((3, 4-dimetil-1H- pirazol-5-il) amino) quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol

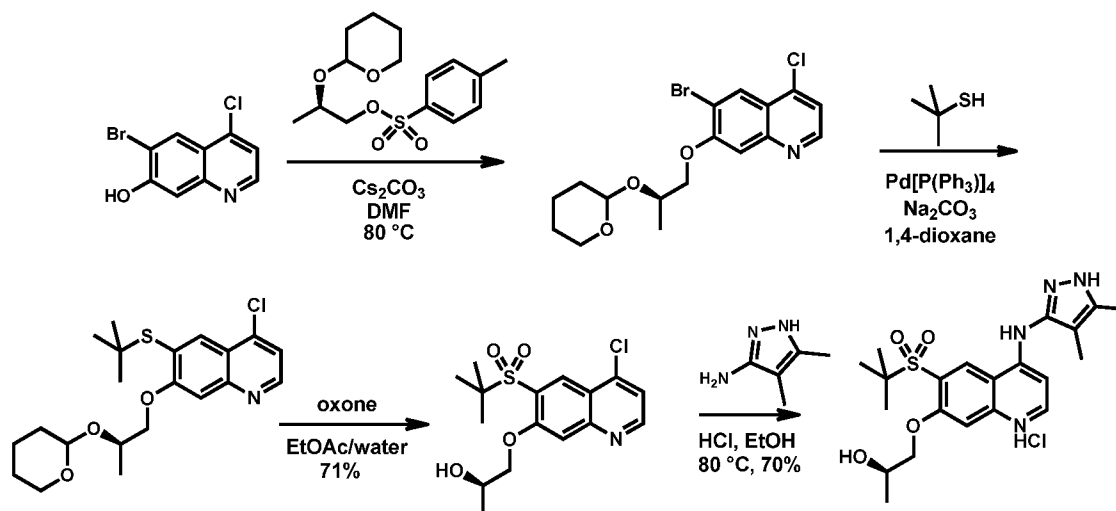


[0180]Uma mistura racêmica de 1-((6- (terc-butilsulfonil) -4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5- il)amino)quinolin-7-il) oxi) propan-2-ol foi separada em seus enantiômeros puros por HPLC Quiral preparatória (Chiralpak AD-H 30 x 250 mm, disponível a partir de Quiral Technologies Inc., West Chester, PA, EUA Eluente: 70:15:15-Heptano: EtOH:  $CH_3OH$ , 45 ml / min). (S)-1-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-

pirazol-5-il) amino) quinolin-7-il) oxi)propan-2-ol eluiu primeiro (99,5% ee). (*R*)-1-((6-(*tert*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il) amino) quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol eluiu em segundo lugar (99,5% ee). Os enantiômeros separados foram então individualmente dissolvidos em MeOH (necessário aquecer a 45 ° C para dissolver), arrefeceu-se até à temperatura ambiente e, em seguida, 1,5 eq. de 1,25 M de HCl em MeOH foi adicionado e a solução foi agitada durante 10 minutos. Concentrou-se as soluções individuais e colocou-se sob vácuo rendendo um sólido amarelo. Os sólidos individuais foram triturados com ACN (20 ml), utilizando ultrasson durante 10 minutos. Filtrou-se e secou-se os sólidos para se obter os sais de HCl de cada um dos enantiômeros como sólidos amarelo / castanho claros. Os dados analíticos para cloridrato de (*R*)-1-((6-(*tert*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol, :  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 14.47 (br. s., 1H), 12.73 (br. s., 1H), 11.24 (s, 1H), 9.24 (br. s., 1H), 8.50 (d,  $J = 7.07$  Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.64 (d,  $J = 6.82$  Hz, 1H), 3.97 - 4.18 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.28 (d,  $J = 5.81$  Hz, 3H), MS (m/z) 433.  $[\alpha]_D = + 0.4$  graus (  $c = 1.3$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). p.f = 275-276°C. Dados analíticos para cloridrato de (*S*)-1-((6-(*tert*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 14.47 (br. s., 1H), 12.73 (br. s., 1H), 11.24 (s, 1H), 9.24 (br. s., 1H), 8.50 (d,  $J = 7.07$  Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.64 (d,  $J = 6.82$  Hz, 1H), 3.97 - 4.18 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.28 (d,  $J = 5.81$  Hz, 3H), MS (m/z) 433.  $[\alpha]_D = - 0.3$  graus (  $c = 1.3$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). p.f. 266-267 °C.

### Exemplo 3

[0181]cloridrato de (*R*)-1-((6-(*tert*-butilsulfonil)-4-((1*H*-pirazol-5-il-3,4-dimetil) amino) quinolin-7-il) oxi) propan-2-ol



[0182]Etapa 1. 6-bromo-4-cloro-7-((2*R*)-2-((tetraidro-2*H*-piran-2-il)oxi)propoxi)quinolina: Uma mistura de 6-bromo-4-cloroquinolin-7-ol em bruto (67,5 g, 206 mmol), (2*R*)-2-((tetraidro-2*H*-piran-2-il)oxi)propil-4-metilbenzenossulfonato (Jones, B. *et al.*, *J. Het. Chem.* 1982, 19 (3), 551) (61,6 g, 196 mmol) e carbonato de céσιο (202 g, 619 mmol) em DMF (150 mL) foi aquecida a 80 °C durante 12 h, depois agitada a 25 °C durante 2d . A reação foi adicionada a uma mistura de água (1200 ml) e Et<sub>2</sub>O (500 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmoura, seca sobre MgSO<sub>4</sub> e concentrada *in vacuo* para dar 6-bromo-4-cloro-7-((2*R*)-2-((tetraidro-2*H*-piran-2-il)oxi)propoxi)quinolina como um óleo (57,8 g, 69,9% de rendimento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,75-8,85 (m, 1 H), 8,34 - 8,42 (m, 1 H), 7,65 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,95-5,05 (m, 1 H), 4,85 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,23 - 4,37 (m, 2H), 4,12 - 4,23 (m, 2 H ), 3,88-4,01 (m, 1 H), 3,78-3,88 (m, 1 H), 3,40-3,54 (m, 1 H), 1,54-1,80 (m, 3 H), 1,28 (m, 3 H). EM (*m/z*) 402,0.

[0183]Etapa 2: 6-(*terc*-butiltio)-4-cloro-7-((2*R*)-2-((tetraidro-2*H*-piran-2-il)oxi)propoxi)quinolina: Uma mistura de 6-bromo-4-cloro-7-((2*R*)-2-((tetraidro-2*H*-piran-2-il)oxi)propoxi)quinolina (37,8 g, 94 mmol) em dioxano (397 mL) foi purgada com gás nitrogênio por 5 minutos com agitação. Adicionou-se tetraquis (trifenilfosfina) paládio (16,35 g, 14,15 mmol) e Na<sub>2</sub>C0<sub>3</sub> (25,00 g, 236 mmol) foram

adicionados, seguido por 2-metil-propano-2-tiol (11,17 ml, 99 mmol).

[0184]A reação foi purgada ( $N_2$ ) e evacuada 5 vezes, em seguida, agitou-se a 70 ° C. Após 18h, adicionou-se tetraquis (trifenilfosfina) paládio (1,6 g, 1,4 mmol) e 2- metilpropano-2-tiol (1,2 mL, 10,6 mmol) e a mistura de reação foi aquecida a 70 ° C novamente durante 2 h. A reação foi arrefecida até à temperatura ambiente e a mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado em vácuo até um óleo espesso, o qual foi dissolvido numa mistura de hexanos (80 mL) e DCM (30 mL). A solução foi purificado através de uma almofada de gel de sílica, efetuando a eluição com 2 L de hexanos, seguido por 4,5 L de 20% de EtOAc em hexanos, e, finalmente, 2 litros de 50% de acetato de etila em hexanos para eluir 6-(terc-butiltio)-4-cloro-7-((2*R*)-2-((tetraidro-2*H*-piran-2-il)oxi) propoxi) quinolina (26,2 g, 67,8% de rendimento) como um óleo espesso castanho-avermelhado após a remoção do solvente *in vacuo*.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,78 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,62 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1 H), 7,54 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 5,00-5,22 (m, 1 H), 4,73-4,97 (m, 1 H), 4,14-4,28 (m, 4H), 4,03 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1 H), 3,75-3,86 (m, 2H), 3,38-3,61 (m, 3H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,58-1,65 (m, 1 H), 1,32-1,34 (m, 9 H). EM (m / z) 410,0.

[0185]Etapa 3. (*R*)-1-((6-(terc-butilsulfonil)-4-cloroquinolin-7-il)oxi)propan-2-ol: Uma mistura de 6-(terc-butiltio)-4-cloro-7-((2*R*)-2-((tetraidro-2*H*-piran-2-il)oxi)propoxiquinolina (30 g, 73,2 mmol) e oxona (67,5 g, 110 mmol) em EtOAc (362 ml) e água (362 ml) foi agitada durante 18 h a 25 °C. A camada orgânica foi separada, lavada com solução saturada de  $NaHCO_3$  (100mL) e as camadas aquosas combinadas foram basificadas com  $NaHCO_3$  sólido e extraídas com EtOAc (2 x 400 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre  $MgSO_4$  anidro concentrando-se *in vacuo* para proporcionar um óleo. Este óleo foi dissolvido em  $CH_2Cl_2$  (50 mL) e purificado por cromatografia em coluna (30 a 70% de hexanos a 3: 1 de EtOH:EtOAc, Rf Isco, coluna de gel de sílica 330 g) para proporcionar (*R*)-1-((6-(terc-butilsulfonil)-4-cloroquinolin-7-il)oxi)propan-2-ol (14,0 g, 53,5% de rendimento)

como um sólido cor de pêssego claro depois da remoção do solvente *in vacuo*.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,94 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 7,76 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 4,81 (d,  $J = 4,3$  Hz, 1H), 3,89 - 4,29 (m, 3 H), 1,33 (s, 9 H), 1,26 (d,  $J = 6,1$  Hz, 3 H). EM (m / z) 358,0. Este material foi combinado com os lotes adicionais e submetido à retirada de Pd:

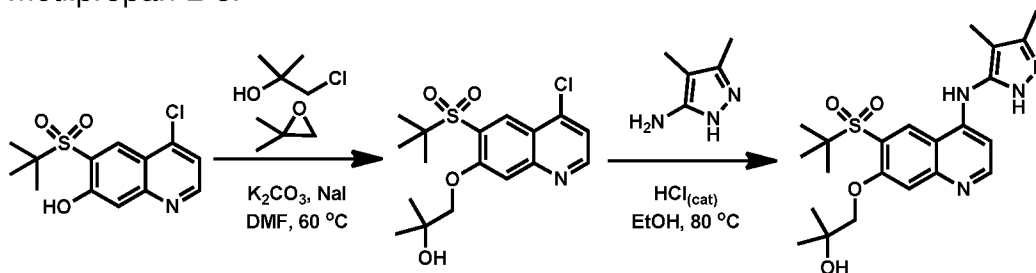
[0186]Uma solução de (*R*)-1-((6-(*tert*-butilsulfonyl)-4-cloroquinolin-7-il)oxi)propan-2-ol (60.1 g, 134 mmol) em EtOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (258 mL / 258 mL) foi agitada com Biotage Si-tiol (335,9 mmol, 258,4 g, 1,3 mmol / g) durante 4 h a 25 °C. A mistura foi filtrada através de papel de filtro de vidro, utilizando EtOAc para transferir e enxaguar. O resíduo sólido foi lavado com 2 L de cada EtOH, EtOAc e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O filtrado foi novamente filtrado através de papel de filtro de vidro, em seguida, concentrou-se *in vacuo* para obter um sólido branco, (*R*)-1-((6-(*tert*-butilsulfonyl)-4-cloroquinolin-7-il)oxi)propan-2-ol (60 g, 125% de rendimento), que pode ser usado sem purificação adicional.

[0187]Etapa 4: cloridrato de (*R*)-1-((6-(*tert*-butilsulfonyl)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol: Uma mistura de (*R*)-1-((6-(*tert*-butilsulfonyl)-4-cloroquinolin-7-il)oxi)propan-2-ol em EtOH (468 ml) e HCl concentrado (0,179 ml, 2,152 mmol) foi agitada a 80 ° C durante 18 h. Adicionou-se 3,4-dimetil-1H-pirazol-5-amina (2,3 g, 20,7 mmol) em EtOH (100 mL) e a mistura de reação foi aquecida durante 2 h. A reação foi arrefecida e concentrada *in vacuo* numa lama espessa marrom. A lama foi aquecida em MeCN (240 mL) ao refluxo durante 45 min com agitação vigorosa. A mistura de reação foi arrefecida até 25°C, submetida a ultrassom durante 1 minuto, e o sólido foi filtrado e lavado com MeCN (50 mL). A torta de filtro foi seca durante 2 h, em seguida, dissolvida em MeOH (1 L), com aquecimento para dissolver. A solução foi concentrada *in vacuo* para dar uma lama espessa (100 mL de volume total). Acetonitrila (250 mL) foi adicionado para dar um precipitado branco. A mistura foi aquecida ao refluxo durante 1 h, depois

arrefecida a 25 ° C durante 17 h. O sólido branco foi filtrado, lavado com MeCN (50 mL) e seco sob vácuo para dar cloridrato de (*R*)-1-((6-(*tert*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol, (46,0 g, 63,8% de rendimento) como um sólido branco, o qual foi visto ser um sal monoclóridato. O PXRD da amostra deste material está fornecido na Figura 1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm δ 14,11 - 14,47 (m, 1 H), 12,72 (s, 1H), 11,22 (br. s., 1 H), 9,23 (br. S., 1 H), 8,49 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H) , 7,64 (s, 1 H), 6,64 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,82-4,05 (m, 2 H), 2,24 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,35 ( s, 9 H), 1,28 (d, *J* = 5,8 Hz, 3 H), EM (m / z) 477,0.

#### Exemplo 4

[0188]1-((6-(*tert*-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol



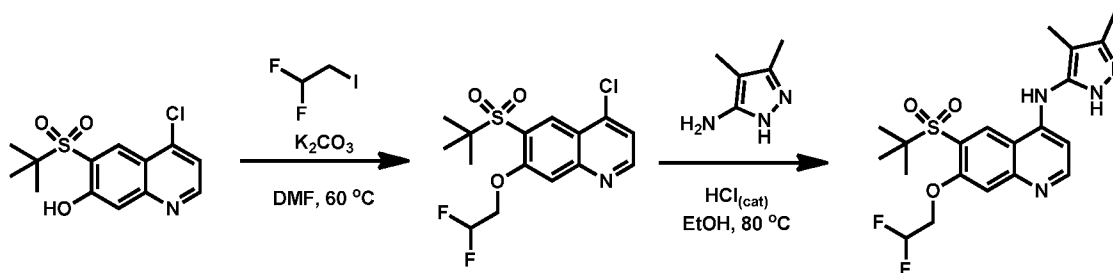
[0189]Etapa 1: 1-((6-(*tert*-butilsulfonil)-4-cloroquinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol: A uma solução de 6-(*tert*-butilsulfonil)-4-cloroquinolin-7-ol (250 mg, 0,834 mmol) em DMF (2756 µl) foi adicionado K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (576 mg, 4,17 mmol) seguido por 1-cloro-2- metilpropan-2-ol (209 µl, 2,502 mmol). Após 10 min, LCMS não demonstrou nenhum produto. A reação foi aquecida a 60 °C. Nenhuma reação após 3 horas nesta temperatura. Adicionou-se iodeto de sódio (375 mg, 2,50 mmol) e 2,2-dimetiloxirano (371 µl, 4,17 mmol) e agitou-se durante 2 dias a 60 °C. A amostra em bruto foi purificado por meio de cromatografia de fase normal de Biotage (coluna de 25 g SNAP, 0% -. 80%, 80% hex / EtOAc). As frações purificadas contendo o produto foram combinadas e concentradas levando ao produto como um sólido esbranquiçado: 1-((6-(*tert*-butilsulfonil)-4-cloroquinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (46

mg, 0,124 mmol, 14,83% de rendimento).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1,29 (s, 6 H) 1,33 (s, 9 H) 4,03 (s, 2 H) 4,56 (s, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,76 (d,  $J = 4,80$  Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,94 (d,  $J = 4,80$  Hz, 1 H). EM (m / z) 372,2 (M + H<sup>+</sup>).

[0190]Etapa 2: 1-((6- (terc-butilsulfonil)-4-((3, 4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)-2-metil-2-ol: A 1-((6-(terc-butilsulfonil)-4-cloroquinolin-7-il)oxi) -2-metilpropan-2-ol (45 mg, 0,121 mmol) e 3,4-dimetil-1H-pirazol -5 amina (17,48 mg, 0,157 mmol) num frasco de microondas foi adicionado EtOH (303  $\mu\text{l}$ ) seguido por 1 gota de HC1 IN aquoso (4,41 mg, 0,121 mmol). O frasco de microondas foi selado e aquecido a 80 °C, por trás de um anteparo contra explosão durante a noite. LCMS demonstrou completa conversão no produto. Reação concentrada. O material em bruto foi filtrado e purificado num sistema de HPLC de fase reversa Gilson utilizando uma coluna C 8 OBD Sunfire 30 x 100 mm com um gradiente de 25-65% de acetonitrila (0,1% de TFA) / água (0,1% de TFA) e uma taxa de fluxo de 30 mL / min durante 15 min. As frações purificadas contendo o produto foram combinadas e concentradas. O resíduo amarelo resultante foi reconstituído em MeOH e a mistura resultante foi passada através de um cartucho Biotage Si-carbonato, que foi lavada com MeOH, em seguida concentrada, resultando num sólido amarelo. Triturou-se com  $i\text{Pr}_2\text{O}$  e filtrou-se para proporcionar a base livre do produto como um pó esbranquiçado: 1-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (13,5 mg, 0,030 mmol, 24,98% de rendimento).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1,29 (s, 6 H) 1,34 (s, 9 H) 1,77 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,94 (s, 2 H) 4,49 (s, 1 H), 6,38 (br. s., 1 H) 7,36 (s, 1 H) 8,39 (d,  $J = 5,31$  Hz, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 9,34 (s, 1 H) 12,26 (br. s., 1 H). EM (m / z) 447,3 (M + H<sup>+</sup>).

#### Exemplo 5

[0191]6-(terc-butilsulfonil)-7-(2,2-difluoroetoxi)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)quinolin-4-amina



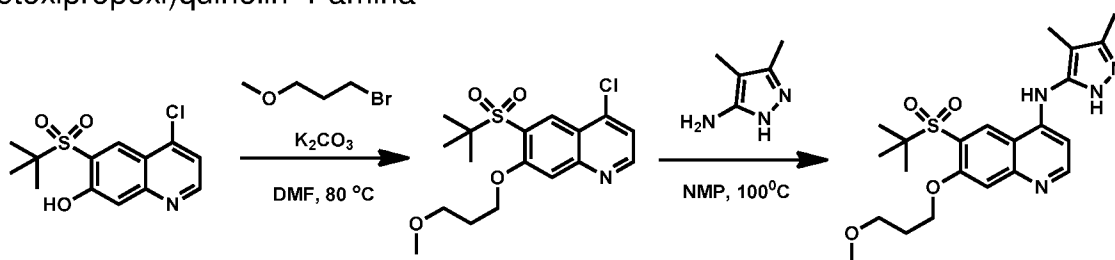
[0192]Etapa 1: 6-(*tert*-butilsulfonil)-4-cloro-7-(2,2-difluoroetoxi)quinolina: A uma solução de 6-(*tert*-butilsulfonil)-4-cloroquinolin-7-ol (100 mg, 0,334 mmol) foi adicionado  $K_2CO_3$  (138 mg, 1,001 mmol) seguido por 1,1-difluoro-2-iodoetano (44,1  $\mu$ l, 0,500 mmol). A solução foi aquecida a 60 °C durante a noite. LCMS mostrou conversão incompleta. 1,1-difluoro-2-iodoetano adicional (44,1  $\mu$ l, 0,500 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada a 60 °C durante 5 h. A reação ainda não estava completa por LCMS, de modo que uma outra alíquota de 1,1-difluoro-2-iodoetano (44,1  $\mu$ l, 0,500 mmol) foi adicionada e a reação foi agitada a 60 °C durante a noite novamente. LCMS mostrou a conversão completa e limpa no produto desejado. A amostra em bruto foi purificada por meio de cromatografia de fase normal Biotage (coluna de 25 g SNAP, 0% - 50%, 50% hex / EtOAc). As frações contendo o produto puro foram combinadas e concentradas levando ao produto como um sólido esbranquiçado: 6-(*tert*-butilsulfonil)-4-cloro-7-(2,2-difluoroetoxi)quinolina (88,8 mg, 0,244 mmol, 73,2% de rendimento).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,32 (s, 9 H) 4,66 (td,  $J = 14,53, 3,54$  Hz, 2 H) 6,28-6,63 (m, 1 H) 7,80 (d,  $J = 4,80$  Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 8,97 (d,  $J = 4,80$  Hz, 1 H). EM:  $m/z$ : 364,1  $[M + H]^+$ .

[0193]Etapa 2: 6-(*tert*-butilsulfonil)-7-(2,2-difluoroetoxi)-*N*-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)quinolin-4-amina. A 6-(*tert*-butilsulfonil)-4-cloro-7-(2,2-difluoroetoxi)quinolina (85 mg, 0,234 mmol) e 3,4-dimetil-1H-pirazol-5-amina (33,8 mg, 0,304 mmol) num frasco de microondas adicionou-se EtOH (779  $\mu$ l) seguido por 1 gota de HCl 1N aquoso (8,52 mg, 0,234 mmol). O frasco foi selado e aquecido a 80 °C, atrás de um anteparo contra explosão durante a noite. LCMS mostrou completa conversão no produto. A reação foi concentrada e triturou-se o resíduo

resultante com ~2 mL de MeCN usando ~ 1 min de tratamento com som. Filtrou-se o sólido resultante, lavando com MeCN e secou-se sob vácuo resultando no produto cloridrato de 6-(terc-butilsulfonil)-7-(2,2-difluoroetoxi)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)quinolin-4-amina, (93,5 mg, 0,197 mmol, 84% de rendimento) como um sólido esbranquiçado.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,70 (s, 1H), 11,25 (br. S., 1H), 9,26 (br. S., 1H), 8,51 (d,  $J = 7,07$  Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,67 (d,  $J = 7,33$  Hz, 1H), 6,47 (tt,  $J = 3,28, 53,81$  Hz, 1H), 4,63 (td,  $J = 3,16, 14,46$  Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,34 (s, 9H). EM: m / z: 439,3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Exemplo 6

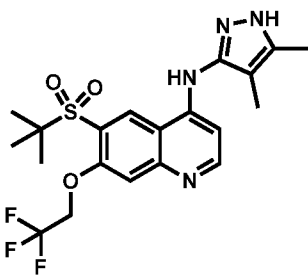
[0194]6-(terc-butilsulfonil)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(3-metoxipropoxi)quinolin-4-amina



[0195]Etapa 1: 6-(terc-butilsulfonil)-4-cloro-7-(3-metoxipropoxi)quinolina: 6-(terc-butilsulfonil)-4-cloroquinolin-7-ol (60 mg, 0,196 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (55 mg, 0,392 mmol) e 1-bromo-3-metoxipropano (0,088 ml, 0,785 mmol) em DMF (1 ml) foram aquecidos a 70 °C. A mistura de reação foi dividida entre EtOAc e salmoura. A camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc e as camadas de EtOAc combinadas foram secas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de Biotage (cartucho SNAP KP Sil 10g, 30-75% de EtOAc /Hexano) para se obter 6-(terc-butilsulfonil)-4-cloro-7-(3-metoxipropoxi)quinolina (0,071 g, 0,185 mmol, 94% de rendimento).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,33 (s, 9 H) 1,99-2,08 (m, 2 H) 3,27 (s, 3 H) 3,58 (t,  $J = 6,19$  Hz, 2 H) 4,32 (t,  $J = 6,19$  Hz, 2 H) 7,73 (s, 1 H) 7,76 (d,  $J = 4,80$  Hz, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,94 (d,  $J = 4,55$  Hz, 1 H), EM: m / z: 372,1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

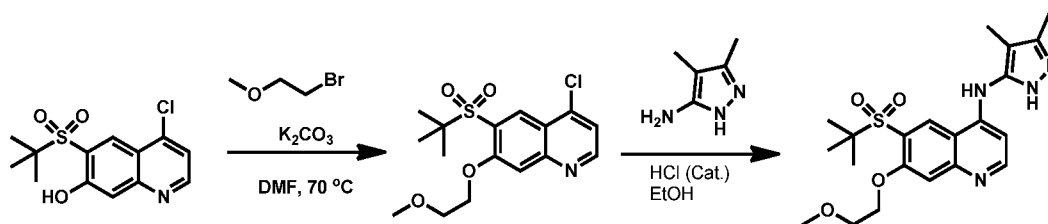
[0196]Etapa 2: 6-(*terc*-butilsulfonil)-*N*-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(3-metoxipropoxi)quinolin-4-amina: A uma solução de 6-(*terc*-butilsulfonil)-4-cloro-7-(3-metoxipropoxi)quinolina (0,07 g, 0,184 mmol) em NMP (1 mL) foi adicionado 4,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina (0,025 g, 0,221 mmol). A reação foi aquecida a 100°C. A mistura de reação foi arrefecida e, em seguida, purificada por HPLC de fase reversa (Waters Sunfire C18, 30x100 mm, 10-50% de acetonitrila / água a 0,1% de TFA, 35 ml / min, 10 min) para produzir sal de ácido trifluoracético. O sal foi basificado com solução saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, extraindo-se com diclorometano. A camada de DCM foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, concentrada e seca sob vácuo para produzir 6-(*terc*-butilsulfonil)-*N*-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(3-metoxipropoxi)quinolin-4-amina (0,050 g, 0,104 mmol, 56,4% de rendimento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (s, 9 H) 1,78 (s, 3H) 1,98-2,06 (m, 2 H) 2,20 (s, 3 H) 3,27 (s, 3 H) 3,59 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 4,22 (t, *J* = 6,06 Hz, 2 H) 6,38 (br. s., 1 H) 7,37 (s, 1 H) 8,39 (d, *J* = 5,56 Hz, 1 H) 8,94 (s, 1 H), 9,33 (br s, 1 H) 12,27 (s, largo, 1H), EM: *m/z*: 447,2 [*M* + *H*]<sup>+</sup>.

[0197]O exemplo seguinte foi sintetizado do mesmo modo que no exemplo acima, usando CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>I como o agente de alquilação:

Ex.	Estrutura	Nome	EM (M+H) <sup>+</sup>	RMN
7		6-( <i>terc</i> -butilsulfonil)- <i>N</i> -(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinolin-4-amina	457	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CLOROFORM- <i>d</i> ) □□ppm 9.03 (s, 1 H), 8.49 (d, <i>J</i> = 5.56 Hz, 1 H), 7.58 (br. s., 1 H), 6.39 (d, <i>J</i> = 5.56 Hz, 1 H), 4.59 (q, <i>J</i> = 8.08 Hz, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.80 (s, 3 H), 1.42 (s, 9 H)

#### Exemplo 8

[0198]cloridrato de 6-butilsulfonil)-*N*-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina

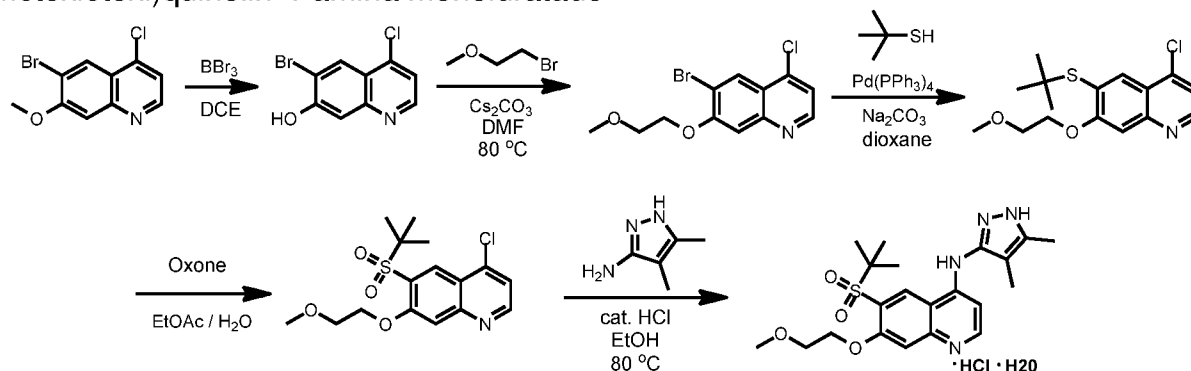


[0199]Etapa 1: 6-(terc-butilsulfonil)-4-cloro-7-(2-metoxietoxi)quinolina: 6-(terc-butilsulfonil)-4-cloroquinolin-7-ol (0,81 g, 2,70 mmol),  $K_2CO_3$  (1,143 g, 8,11 mmol), e 1-bromo-2-metoxietano (0,508 mL, 5,40 mmol) em DMF (8,50 ml) foram aquecidos a 70 ° C. A mistura de reação foi arrefecida e dividida entre EtOAc e salmoura. A camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc e as camadas de EtOAc combinadas foram secas sobre  $Na_2SO_4$ , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por meio de Biotage (cartucho SNAP KP Sil 25 g, 10-50% de EtOAc / Hexano) para se obter 6-(terc-butilsulfonil)-4-cloro-7-(2- metoxietoxi) quinolina (0,461 g, 1,262 mmol , 46,7% de rendimento).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 8,93 (d,  $J = 4,55$  Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,73-7,79 (m, 2H), 4,40 (dd,  $J = 3,54$  , 5,31 Hz, 2H), 3,76 (dd,  $J = 3,66$ , 5,18 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,33 (s, 9H), EM: m / z: 358,1 [ $M + H$ ] $^+$  .

[0200]Etapa 2: cloridrato de 6-(terc-butilsulfonil)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina: 6-(terc-butilsulfonil)-4-cloro-7-(2-metoxietoxi)quinolina (0,461 g, 1,288 mmol), 4,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina (0,175 g, 1,546 mmol), e 2 gotas de solução aquosa de HCl ( 0,161 ml, 0,322 mmol) em EtOH (3,06 mL) foram aquecidos a 80 ° C durante a noite. A reação foi arrefecida até temperatura ambiente e o precipitado foi filtrado, lavado com MeCN, e seco sob vácuo para produzir cloridrato de 6-(terc-butilsulfonil)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina (0,290 g, 0,618 mmol, 48,0% de rendimento), p.f. 181-184° C  $^1HRMN$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 12,71 (s, 1H), 11,20 (br. S., 1H), 9,22 (br. S., 1H), 8,48 (d ,  $J = 7,07$  Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,64 (d,  $J = 7,07$  Hz, 1H), 4,36 (t,  $J = 4,29$  Hz, 2H), 3,78 (t,  $J = 4,29$  Hz, 2H ), 3,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). EM: m / z: 433,2 [ $M + H$ ] $^+$ .

## Exemplo 9

[0201]cloridrato de 6-(terc-butilsulfonil)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il) -7- (2-metoxietoxi)quinolin-4-amina monoidratado



[0202]Etapa 1. 6-bromo-4-cloroquinolin-7-ol: Uma mistura de 6-bromo-4-cloro-7- metoxiquinolina (50,00 g, 183 mmol) e tribrometo de boro (37,3 ml, 394 mmol) em DCE (200 ml) foi agitada sob nitrogênio a 90 ° C durante 2,5 h. A mistura de reação foi arrefecida até à temperatura ambiente e vertida em NaHCO<sub>3</sub> saturado com agitação vigorosa. O sólido foi filtrado e lavado com água, sendo seco para dar ~ 83 g de um sólido castanho. Este material foi dividido em dois lotes iguais. Cada lote foi colocado num balão de fundo redondo de 1L junto com 500 mL de *i*Pr<sub>2</sub>O e aqueceu-se a 70 ° C durante 15 minutos. A mistura solidificou; sendo arrefecida até temperatura ambiente, diluiu-se com mais *i*-Pr<sub>2</sub>O e filtrou-se, depois secou-se para obter 6-bromo-4-cloroquinolin-7-ol (59,99 g, 126%) como um sólido castanho. Esta amostra está provavelmente contaminada com sais inorgânicos, que responderiam pelo peso extra. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,97 (d, *J* = 5,56 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 5,56 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H). MS (*m/z*) 258/260.

[0203]Etapa 2. 6-bromo-4-cloro-7-(2-metoxietoxi) quinolina: Uma mistura de 6-bromo-4-cloroquinolin-7-ol (42,82 g, 166 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (18,68 ml, 199 mmol) e carbonato de céσιο (162 g, 497 mmol) em DMF (395 ml) foi agitada sob nitrogênio a 80 ° C durante 4 horas. A mistura de reação foi arrefecida até temperatura ambiente e adicionou-se água (~ 500 mL). Aproximadamente ~ 1/16 da

mistura foi vertida em água (500 mL) e o sólido foi filtrado. Este processo foi repetido até que toda a amostra fosse consumida, filtrando o sólido de cada vez no mesmo funil de Buchner. Após filtração, o sólido foi lavado com 1500 mL de água e secou-se sob vácuo durante várias horas, em seguida, transferido para um prato de cristalização e colocado num forno de secagem sob vácuo a 80 ° C durante 65 horas para se obter 6-bromo-4-cloro-7-(2-metoxietoxi) quinolina (27,38 g, 52,2%) como um sólido castanho. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,81 (d, *J* = 4,80 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 4,80 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 4,37 - 4,41 (m, 2H), 3,77-3,82 (m, 2H), 3,38 (s, 3H). MS (m / z) 316/318.

[0204]Etapa 3. 6-(terc-butiltio)-4-cloro-7-(2-metoxietoxi) quinolina: Uma mistura de 6-bromo-4-cloro-7-(2-metoxietoxi) quinolina (27,18 g, 86 mmol) em 1,4-dioxano (300 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a purga com nitrogênio por 20 minutos. Após a purga estar completa, adicionou-se Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (22,75 g, 215 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (2.480 g, 2.146 mmol) e 2-metilpropano-2-tiol (10,16 ml, 90 mmol) e a reação foi aquecida a 70 ° C durante 3 h. Observou-se apenas um progresso mínimo; um outro lote de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,480 g, 2,146 mmol) e 2-metil-propano-2-tiol (10,16 ml, 90 mmol) foi adicionado e o aquecimento continuou por 2 horas. Este processo foi repetido duas vezes, em cuja altura todo o brometo de partida fora consumido. A mistura de reação foi arrefecida até à temperatura ambiente e passada através de um tampão de gel de sílica (pré-umedecido com EtOAc), utilizando acetato de etila para purificação do produto. O eluato foi concentrado rendendo um óleo preto. Este material foi reconcentrado em Celite e dividido em dois lotes para purificação. Cada lote foi purificado como se segue: as amostras brutas foram purificadas através de cromatografia Isco de fase normal (coluna de 330 g, 0% - 60%, EtOAc / Hexanos). As frações contendo o produto puro foram combinadas e concentrou-se levando ao produto: 6-(terc-butiltio)-4-cloro-7-(2-metoxietoxi) quinolina (25,53 g, 91%) como um sólido castanho. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,

DMSO-*d*6)  $\delta$  8,76-8,80 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,25-4,39 (m, 2H), 3,68-3,83 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,32 (s, 9H). MS (m / z) 326.

[0205]Etapa 4. 6-(terc-butilsulfonil)-4-cloro-7-(2-metoxietoxi) quinolina: Uma mistura de 6-(terc-butiltio)-4-cloro-7-(2-metoxietoxi) quinolina (25,51 g, 78 mmol) em EtOAc (300 mL) e água (300 mL) foi agitada à temperatura ambiente;. Em seguida, Oxone® (55,3 g, 90 mmol) foi adicionado em porções ao longo de 10 minutos, seguido por agitação durante a noite. A reação não estava completa; sendo adicionado mais 5,5 g de Oxone® (0,1 eq.) e a mistura de reação foi agitada durante 1 h. Este processo foi repetido duas vezes, após o que, completou-se a reação. A mistura de reação resultante foi vertida em funil de separação e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída três vezes com EtOAc. Os orgânicos combinados foram concentrados para produzir um óleo laranja que solidificou ao repouso. Este material foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, concentrado em Celite, e dividido em dois lotes para purificação. Cada lote foi purificado como segue: a amostra em bruto foi purificado por meio de cromatografia Isco de fase normal (coluna Gold de 330 g, 0% - 100%, EtOAc / Hexanos). As frações contendo o produto puro foram combinadas e concentradas levando ao produto: 6-(terc-butilsulfonil)-4-cloro-7-(2-metoxietoxi) quinolina (19,51 g, 69,6%) como um sólido cor laranja claro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  8,93 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,62-7,82 (m, 2H), 4,31-4,46 (m, 2H), 3,68-3,81 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,32 (s, 9H). MS (m / z) 358. Este material foi combinado com os lotes adicionais e submetido a eliminação de Pd: Material 6-(terc-butilsulfonil)-4-cloro-7-(2-metoxietoxi) quinolina (24,18 g, 67,57 mmol) foi dissolvido em 3:1 DCM: EtOH . A esta solução foi adicionada resina Biotage Si-tiol (270,28 mmol, 207,6 g, 4 eq) e a suspensão resultante foi agitada durante 4 horas à temperatura ambiente. A suspensão foi filtrada através de uma almofada de Celite usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para enxaguar. O filtrado foi concentrado para produzir 6-(terc-butilsulfonil)-4-cloro-7-(2-metoxietoxi) quinolina (26 g) como um óleo amarelo

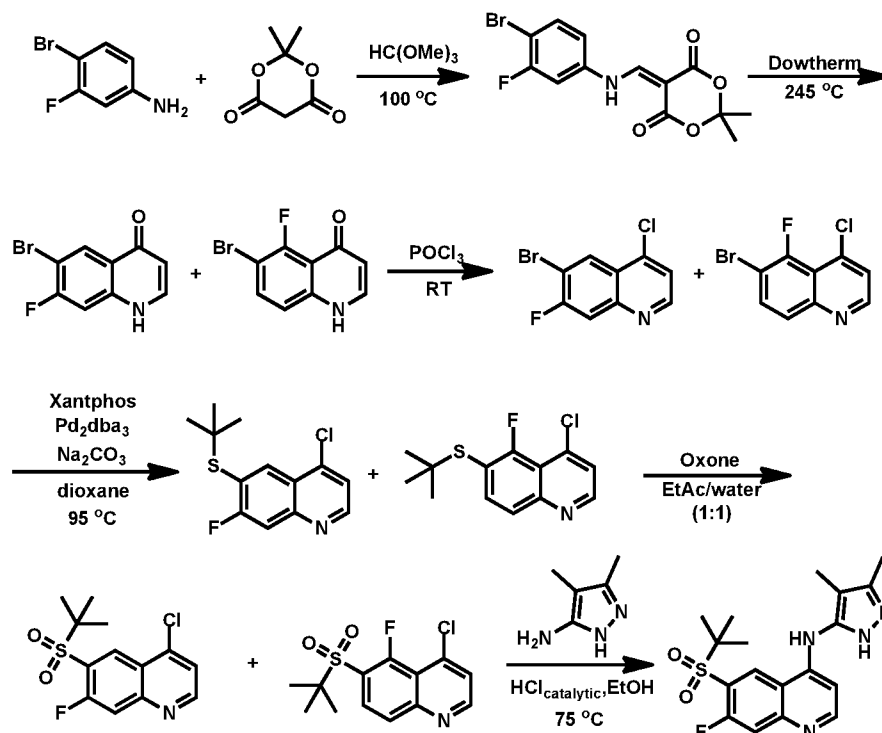
viscoso, o qual pode ser utilizado sem purificação adicional.

[0206]Etapa 5. cloridrato de 6-(terc-butilsulfonil)-*N*-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-(2- metoxietoxi) quinolin-4-amina, monoidratado: Uma mistura de 6-(terc-butilsulfoni)-4-cloro-7-(2-metoxietoxi) quinolina (24 g, 67,1 mmol) e 4,5- dimetil-1H-pirazol-3-amina (9,69 g, 87 mmol) e HCl 6N (várias gotas por meio de uma pipeta) em EtOH (200 ml) foi agitada sob nitrogênio a 80 ° C durante a noite. A mistura de reação foi arrefecida até temperatura ambiente. A maior parte do EtOH foi removido *in vacuo* até a permanência de uma pasta espessa. MeCN (700 mL) foi adicionado e a suspensão foi aquecida ao refluxo durante 45 minutos com agitação vigorosa. A suspensão foi arrefecida até temperatura ambiente, em seguida, submetida a ultrasson durante 15 minutos. O sólido foi filtrado, lavado com MeCN. O material foi seco sob sucção durante 45 minutos, em seguida transferido para um balão de fundo redondo e colocado sob vácuo durante várias horas (rendendo 28,5 g). O sólido foi em seguida colocado num forno a vácuo a 50 ° C durante a noite. O sólido resultante foi transferido para um prato de cristalização e triturado manualmente em mais de um pó de fluxo livre, seguido por aquecimento contínuo num forno de vácuo durante 48 h. A amostra foi submetida a trituração adicional e foi colocada num forno de vácuo novamente a 50°C durante a noite para se obter cloridrato de 6-(terc-butilsulfonil)-*N*-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-(2-metoxietoxi) quinolin-4-amina, monoidratado (26,9 g, 86%) como um pó amarelo pálido, o qual foi visto ser um sal de mono-HCl, e monoidrato. O PXRD da amostra deste material está indicado na Figura 2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14,05- 14,15 (m, 1H), 12,69 (s, 1H), 11,21,(amplo, s) 9,24 (amplo, s), 8,49 ( d, J = 7,07 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,65 (d, J = 6,82 Hz, 1H), 4,32-4,43 (m, 2H), 3,73-3,83 (m, 2H), 3,35 (s , 3H), 2,24 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). MS (m / z) 433.

#### Exemplo 10

[0207]6-(terc-butilsulfonil) -*N*-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-fluorquinolin-4-

amina



[0208]Etapa 1: 5-(((4-bromo-3-fluorofenil)amino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano- 4,6-diona. Uma mistura de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (36,4 g, 253 mmol) em ortoformiato de trimetil (125 mL) foi agitada a 100 ° C durante 1,5 h. Esta mistura foi arrefecida a 80 °C e 4-bromo-3-fluoroanilina (40 g, 21, 1 mmol) foi adicionado usando ACN para auxiliar na transferência. Aqueceu-se a 100 ° C durante 3,5 h. A mistura de reação foi arrefecida para temperatura ambiente vertendo-se em Et<sub>2</sub>O (750 mL) e agitada durante alguns minutos. Filtrou-se o sólido resultante, lavando com Et<sub>2</sub>O e secou-se para obter 5-(((4-bromo-3-fluorofenil)amino)metileno)-2,2-dimetil-1,3- dioxano-4,6-diona (61,41g ,178 mmol, 85% de rendimento) como um pó amarelo claro. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1 ppm 1,25 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 7,67-7,85 (m, 2H), 7,42 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 1,68 (s, 6H).

[0209]Etapa 2: 6-bromo-7-fluoroquinolin-4(1H)-ona / 6-bromo-5-fluoroquinolin-4(1H) -ona. 5-(((4-bromo-3-fluorofenil) amino)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (61,14 g, 177,6 mmol) foi adicionado em porções a Dowtherm (270 ml) a 245 °

C. Após a adição, agitou-se a 245 ° C durante 20 minutos. Arrefeceu-se a temperatura ambiente. Adicionou-se hexanos (~ 830 mL) e filtrou-se o sólido lavando com hexanos adicionais e secou-se o sólido para se obter 6-bromo-7-fluoroquinolin-4(1H)-ona / 6-bromo-5-fluoroquinolin-4(1H)-ona (38,02 g, 88,5%) como um sólido castanho e como uma mistura de regioisômeros (46:54, por LCMS). EM: m / z: 242,0 / 244,0 [M + H]<sup>+</sup>. Esta mistura foi utilizada como tal para a próxima etapa.

[0210]Etapa 3: 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina / 6-bromo-4-cloro-5-fluoroquinolina. Uma mistura de 6-bromo-7-fluoroquinolin-4(1H)-ona / 6-bromo-5-fluoroquinolin-4(1H)-ona (37,6 g, 155 mmol) e oxicloreto de fósforo (101 ml, 1,087 mmol) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O POCl<sub>3</sub> foi removido através de evaporação rotativa e o material resultante foi dissolvido em DCM. Esta mistura foi temperada (com muito cuidado) por adição por meio de pipeta de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aquoso saturado. Uma vez que a mistura foi neutralizada, as camadas foram separadas. A camada aquosa foi ainda extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas. O material resultante foi retirado em EtOAc e passado através de um tampão pequeno de gel de sílica e concentrou-se para obter 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina / 6-bromo-4-cloro-5-fluoroquinolina (40,42 g, 100%) de um sólido castanho que era uma mistura de regioisômeros (31: 69, por LCMS). EM: m / z: 260,0 / 262,0 [M + H]<sup>+</sup>.

[0211]Etapa 4: 6-(terc-butiltio)-4-cloro-7-fluoroquinolina / 6-(terc-butiltio)-4-cloro-5-fluoroquinolina. Uma mistura de 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina / 6-bromo-4-cloro-5-fluoroquinolina (20,35 g, 78 mmol), 2-metilpropano-2-tiol (9,68 m, 86 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> de sódio (24,84 g, 234 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (7,15 g, 7,81 mmol) e Xantphos (4,52 g, 7,81 mmol) em 1,4-dioxano (300 ml) foi agitada sob nitrogênio a 95 °C durante a noite. Arrefeceu-se para temperatura ambiente sendo concentrada. O material resultante foi dissolvido em DCM / água, e separou-se as camadas. A camada aquosa é extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram

concentradas. A amostra em bruto foi purificada por meio de cromatografia de fase normal Isco (330 g coluna, 0% - 15%, E / H) para se obter 6-(terc-butiltio)-4-cloro-7-fluoroquinolina / 6- (terc-butiltio)-4-cloro-5-fluoroquinolina (~ 20,5 g) como um sólido amarelo, que ainda continha dba. EM: m / z: 270,0 [M + H]<sup>+</sup>. Esta amostra era uma mistura de regioisômeros que foi usada como tal na próxima etapa.

[0212]Etapa 5: 6- (terc-butilsulfonil)-4-cloro-7-fluoroquinolina / 6- (terc-butilsulfonil)-4- cloro-5-fluoroquinolina. Uma mistura de 6- (terc-butiltio)-4-cloro-7-fluoroquinolina e 6-(terc-butiltio)-4-cloro-5-fluoroquinolina (21,24 g, 79 mmol) e oxona (48,4 g, 79 mmol) em EtOAc (200 ml) e água (200 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Foi demonstrado por LCMS sulfóxido, bem como sulfona. Adicionou-se mais 15 g de oxona e agitou-se por mais 3 horas, sendo que o sulfóxido ainda estava presente. Adicionou-se 15 g mais de Oxone e agitou-se durante 3 horas mais. O sulfóxido ainda estava presente. Adicionou-se então mais 5 g de Oxone com mais agitação durante a noite. Observe que, cada vez que se adicionava mais Oxone a quantidade de EtOAc e água precisaram ser aumentadas também. As quantidades finais de solvente foram ~ 500 mL EtOAc e ~ 500 mL de água. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída uma vez com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram filtrados e concentrados. O material foi dividido em 2 lotes para purificação. Cada lote foi purificado como segue: A amostra em bruto foi purificada por meio de cromatografia Isco de fase normal (coluna Gold de 330 g , 0% - 20%, E / H). Esta purificação proporcionou a separação dos regioisômeros. Os dois lotes de produtos purificados foram recombinaados. O pico 1 era o produto 6-(terc-butiltio) -4-cloro-7-fluoroquinolina (9,86 g) como um sólido branco cremoso. <sup>1</sup>H RMN (acetonitrila-*d*<sub>3</sub>) δ ppm 8,96 (d, 1H), 8,77 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1 1,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 1,0 Hz, 9H). EM: m / z: 302,0 [M + H]<sup>+</sup>. O pico 2 era o produto 6- (terc-butilsulfonil)-4-cloro-5-fluoroquinolina (1,71 g) como um pó branco. <sup>1</sup>H RMN (acetonitrila-*d*<sub>3</sub>) δ ppm 8,94 (d,

1H), 8,04-8,15 (m, 2H), 7,75 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 1,3 Hz, 9H). EM: m / z: 302,0 [M + H]<sup>+</sup>.

[0213]Etapa 6: 6-(terc-butilsulfonil)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-fluoroquinolin-4-amina. Uma mistura de 6- (terc-butilsulfonil) -4-cloro-7-fluoroquinolina (0,200 g, 0,663 mmol) e 3,4-dimetil-1H-pirazol-5-amina (0,110 g, 0,994 mmol) em EtOH (3 mL) contendo 3 gotas (via seringa) de HCl 1N aq. foi agitada a 75 °C durante a noite. Foi resfriada e passada através de um cartucho Biotage Si-carbonato, enxaguando com MeOH. As lavagens com MeOH foram concentradas e a amostra em bruto foi purificada por meio de cromatografia de gás de fase normal Isco de (coluna Gold de 12 g , 0% - 10%, MeOH / DCM). Todas as frações contendo o produto foram combinadas e concentradas para originar ~300 mg de um sólido espumoso amarelo (> 100%). Dissolveu-se em ACN passando por ultrassom; formando um precipitado branco. Colocou-se em Genevac (para centrifugar o material) e removeu-se o líquido. Triturou-se o material resultante com Et<sub>2</sub>O e filtrou-se, lavando o sólido com mais Et<sub>2</sub>O e hexanos. Secou-se o sólido para se obter 6-(terc-butilsulfonil)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-fluoroquinolin-4-amina na forma de um pó branco. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 12,33 ppm δ (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,05 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 ( d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,47-6,58 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,36 (s, 9H). EM: m / z: 377,0 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Composições Farmacêuticas

##### Exemplo A

[0214]Os comprimidos são preparados utilizando métodos convencionais sendo formulados como segue:

<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade por comprimido</u>
Composto do Exemplo 1	5 mg
celulose microcristalina	100 mg
Lactose	100 mg

glicolato amido de sódio	30mg	
Estearato de magnésio		2 mg
Total		237 mg

### Exemplo B

As cápsulas foram preparadas utilizando métodos convencionais sendo formuladas como segue:

<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade por comprimido</u>
Composto do Exemplo 3	15 mg
Amido seco	178 mg
Estearato de magnésio	2 mg
Total	195 mg

### ENSAIO BIOLÓGICO:

[0215]Um ensaio de ligação com base na polarização fluorescente foi desenvolvido para quantificar a interação dos novos compostos de teste na bolsa de ligação a ATP de RIPK2, por competição com um ligante competitivo de ATP marcado por fluorescência. RIPK2 marcado com FLAG His de comprimento total foi purificado de um sistema de expressão de Baculovírus e foi utilizado a uma concentração final de ensaio duas vezes o  $K_D$  aparente. Um ligante marcado por fluorescência de ácido (5-({[2-({[3-({4-[(5-hidroxi-2-metilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino)fenil]carbonil]amino)etil]amino}carbonil)-2-(6-hidroxi-3-oxo-3H-xanten-9-il)benzóico, preparado como descrito em WO2011/120025) foi utilizado a uma concentração de ensaio final de 5 nM. Tanto a enzima como o ligante foram preparados em soluções de 50 mM de HEPES pH 7,5, 150 mM de NaCl, 10mM  $MgCl_2$ , 1 mM de DTT e 1mM de CHAPS. Os compostos de teste foram preparados em DMSO 100% e 100nL foi dispensado para poços individuais de uma placa de poços múltiplos. Em seguida, foram adicionados 5 ul de RIPK2 para os compostos de teste em duas vezes a concentração final do ensaio, e incubou-se à temperatura

ambiente durante 10 min. Após a incubação, 5  $\mu$ l da solução de ligante marcado com fluorescência, foram adicionados para cada reação, a duas vezes a concentração final do ensaio, e incubou-se à temperatura ambiente durante pelo menos 10 min. Finalmente, as amostras foram lidas num instrumento capaz de medir a polarização de fluorescência. A inibição do composto de teste foi expressa como inibição percentual (%) dos controles do ensaio interno.

[0216]Para os experimentos de resposta concentração/dose, os dados normalizados foram ajustados e os  $pIC_{50}$ S determinados utilizando técnicas convencionais. Os  $pIC_{50}$ S são ponderados para determinar um valor médio, por um mínimo de dois experimentos.

<u>Exemplo No.</u>	<u><math>pIC_{50}</math></u>
8,4	
2 (R)	8,5
2 (S)	8,5
4	8,2
5	8,3
6	8,4
7	8,3
8	8,3
10	7,8

#### Preparação de RIPK2 marcado com FLAG His

[0217]cDNA de RIPK2 humano de comprimento total (serina-treonina quinase-2 de interação ao receptor) foi adquirido de Invitrogen (Carlsbad, Califórnia, EUA, Clone ID:IOH6368, RIPK2- pENTR 221). A clonagem Gateway® LR foi usada para recombinar RIPK2 especificamente ao sítio a jusante de um FLAG-6- His N-terminal contido no vetor de destino pDEST8- FLAG-His6 de acordo com o protocolo descrito por Invitrogen. A transfecção em células de inseto *Spodoptera*

*frugiperda* (Sf9), foi realizada utilizando Cellfectin® (Invitrogen), de acordo com o protocolo do fabricante.

[0218]As células Sf9 foram cultivadas em Excell 420 (SAFC Biosciences, Lenexa, Kansas, EUA; Andover, Hampshire UK) meios de crescimento a 27°C, 80 rpm em frasco de agitação até um volume suficiente para inocular um biorreator. As células foram cultivadas num biorreator de 50 litros de volume de trabalho (Applikon, Foster City, Califórnia, EUA; Schiedam, Holanda) a 27°C, 30% de oxigênio dissolvido e uma velocidade de agitação de 60-140 rpm, até ser adquirido o volume necessário com uma concentração de células de cerca de  $3.7 \times 10^6$  células / mL. As células de inseto foram infectadas com Baculovírus, a uma multiplicidade de infecção (MOI) de 12,7. O cultivo continuou para uma fase de expressão de 43 horas. As células infectadas foram removidas do meio de crescimento por centrifugação a 2500 g utilizando uma centrífuga Viafuge (Carr) contínua a uma velocidade de fluxo de 80 litros / hora. O sedimento celular foi imediatamente congelado e subsequentemente fornecido para purificação.

[0219]Procedimento de Purificação 1:  $9,83 \times 10^{10}$  células de inseto foram re-suspensas em tampão de lise 1,4 L (50 mM Tris (pH 8,0), 150 mM de NaCl, 0,5 mM NaF, 0,1% de Triton X-100, 1mL/litro de Protease Inhibitor Cocktail Set III (disponível do Grupo EMD; CalBiochem/Merck Biosciences, Gibbstown, New Jersey, EUA; Damstadt, Alemanha) e processadas por homogeneização de Dounce em gelo. A suspensão foi então clarificada por centrifugação a 47,900g durante 2 h, a 4°C. O lisado foi decantado a partir do sedimento insolúvel e carregado a uma velocidade linear de 16 cm h numa coluna de afinidade de 55 ml FLAG-M2 (2.6 x 10.4 cm) que tinha sido pré-equilibrada com tampão de 10 volumes de coluna A (50 mM de Tris (pH 8,0), 150 mM de NaCl, 0,5 mM de NaF, 1mL / litro de Protease Inhibitor Cocktail Set III). A coluna foi então lavada com 15 volumes de coluna de tampão A e eluiu-se com seis volumes de coluna de tampão B (tampão A + 150µg /mL 3X peptídeo

FLAG) a uma taxa de fluxo linear de 57 cm / h. As frações identificadas por SDS-PAGE como contendo a proteína de interesse foram dialisadas para remover o peptídeo FLAG 3X da preparação contra 5 L de tampão A (não contendo o coquetel inibidor de protease) durante a noite, utilizando 10 kDa MWCO de SnakeSkin Pleated Dialysis Tubing. O processo de purificação originou 11,3 mg de proteína total, com o RIPK2 presente em 40% de pureza por escaneamento de densitometria de gel, e a identidade confirmada por impressões digitais da massa de peptídeos. As principais proteínas contaminantes na preparação foram identificadas como espécies degradada de peso molecular mais baixo de RIPK2.

[0220]Procedimento de purificação 2: 100 g de células (10 litros de fermentação em escala) foram congeladas, descongeladas, e ressuspensas em 1 L de tampão de lise (50 mM de Tris HCL, pH 7,5, 250 mM de NaCl, 0,1mM de TCEP, 3 ml de coquetel inibidor de protease) e lisadas por homogeneização a alta pressão uma vez a 10.000 psi (Avestin). A suspensão foi então clarificada por centrifugação a 35,000g durante 45 minutos a 4°C. O sobrenadante foi recolhido por centrifugação e incubado com 5 ml de resina anti-FLAG-M2 que foi pré-equilibrada com tampão A (50 mM de Tris HCL, pH 7,5; 250 mM de NaCl; 0,1 mM de TCEP). Após a ligação da proteína a 4°C durante 1 hora, a resina foi embalada em duas colunas descartáveis de 25 ml. Cada coluna foi lavada com 25 mL de tampão A e eluiu-se com 10 mL (tampão A + 200 ug / ml de peptídeo Flag). O grupo de eluição foi concentrado a 1ml e aplicado a uma coluna superdex 200 de tamanho (16/60). As frações contendo RIPK2 de comprimento total foram coletadas de acordo com os resultados da análise de SDS-PAGE. O processo de purificação rendeu 1,36mg / L de proteína RIPK2 80% pura e a identidade foi confirmada por impressões digitais da massa peptídica.

#### ENSAIO BIOLÓGICO *IN VIVO*

[0221]A eficácia dos inibidores da RIP2 também pode ser avaliada *in vivo*

em roedores. A administração Intraperitoneal (i.p.) ou intravenosa (i.v.) de L18-MDP em camundongos demonstrou induzir uma resposta inflamatória através da ativação do passo de sinalização NOD2 (Rosenweig, H.L., et al., 2008. *Journal of Leukocyte Biology* 84: 529-536). O nível da resposta inflamatória nos ratos/camundongos tratados com L18-MDP, é monitorado utilizando técnicas convencionais, medindo aumentos nos níveis de citocinas (IL8, TNF $\alpha$ , IL6 e IL-1 $\beta$ ) no soro e / ou fluido de lavagem peritoneal e medindo-se o influxo de neutrófilos na cavidade peritoneal (quando L18-MDP for dosado i.p.). A inibição da resposta inflamatória induzida por L18-MDP em roedores tratados pode ser mostrado por via oral na pré-dosagem com os compostos selecionados da presente invenção, em seguida, medindo-se e comparando os níveis de citocinas (IL8, TNF $\alpha$ , IL6 e IL-1  $\beta$ ) no soro e / ou fluido de lavagem peritoneal e o influxo de neutrófilos à cavidade peritoneal (quando L18-MDP é dosado i.p. ) usando técnicas convencionais.

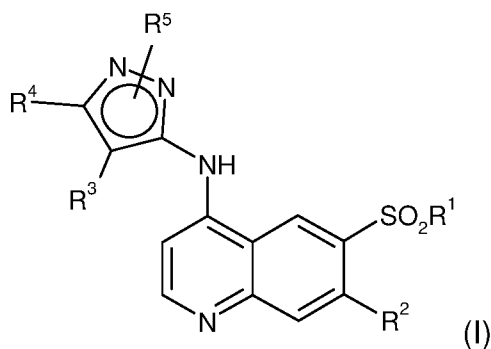
[0222]Por exemplo, os ratos foram pré-dosados por via oral com o composto do Exemplo 3, em doses de 0,02, 0,2 e 2 mg / kg (n = 8 ratos/ grupo), seguido por administração de L18-MDP (50 ug/rato) 0,25 horas após a pré-dosagem com o composto. Os níveis de citocina IL-8 em amostras de sangue total retiradas dos ratos neste estudo, foram medidos com a detecção baseada em anticorpos (Meso-Scale Discovery platform). Os níveis percentuais de citocina IL-8 foram calculados como os níveis relativos observados nos ratos tratados com veículo, e estão representados na Figura 3 como erro médio  $\pm$  padrão (n = 8 ratos / grupo).

[0223]Em um outro exemplo, os ratos foram pré-dosados por via oral, com o composto do Exemplo 9, em doses de 0,016, 0,16 e 1,6 mg /kg (n = 8 ratos/ grupo), seguido por administração de L18-MDP (50 $\mu$ g /rato) 0,25 horas após a pré-dosagem com o composto. Os níveis de citocina IL8 e os níveis percentuais foram calculados como descrito acima e estão representados na Figura 4 como o erro médio  $\pm$  padrão da média (n = 8 ratos / grupo).

[0224]Referências: WO 98/13350, WO2011/120025, WO2011/120026, WO2011/123609, WO2011/140442, WO2012/021580, WO2012/122011, WO2013/025958, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2007), 17(21), 5886-5893

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a Fórmula (I):



em que:

$R^1$  é (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila, ou heterocicloalquila de 4 a 6 membros, em que:

o referido (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila é opcionalmente substituído por um grupo selecionado dentre o grupo que consiste em ciano, hidroxila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila, e heterocicloalquila de 4 a 6 membros, em que o referido (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila ou heterocicloalquila de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos, cada qual independentemente selecionado do grupo que consiste em halogênio, -CF<sub>3</sub>, hidroxila, amino, ((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil)amino-, ((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila)((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil)amino-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, hidroxil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila e (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi,

o referido (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila ou heterocicloalquila de 4 a 6 membros é opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos, cada qual independentemente selecionado do grupo que consiste em halogênio, -CF<sub>3</sub>, hidroxila, ciano, amino, ((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil)amino-, ((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila)((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquil)amino-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila, hidroxil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila-, oxo e (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi, e

$R^2$  é flúor, hidroxil, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi-, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi-, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi-, hidroxil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi-,

(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi-, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil-oxi-, heterocicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi- de 4 a 6 membros ou heterocicloalquil-oxi de 4 a 6 membros ,

em que a fração halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila de halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi- e a fração halo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquila dos grupos halo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi- contêm 1, 2 ou 3 átomos de flúor,

em que a fração (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila de (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi- ou (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalcoxi- é opcionalmente substituída por um grupo selecionado por um grupo consistindo em ciano, halo, hidroxila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi e (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi, e

em que a fração heterocicloalquila de 4 a 6 membros de heterocicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi- de 4 a 6 membros ou heterocicloalquil-oxi- de 4 a 6 membros é opcionalmente substituída por um grupo selecionado do grupo que consiste em ciano, halo, hidroxila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi e (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxi(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi;

R<sup>3</sup> é H ou metila;

R<sup>4</sup> é H, metila, ou trifluometila; e

R<sup>5</sup> é H ou (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquila;

ou um sal do mesmo;

desde que o composto não seja:

6-(*terc*-butilsulfonil)-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metoxiquinolina-4-amina,

2-((4-((4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)amino)-7-metoxiquinolina-6-il)sulfonil)-2-metilpropano-1-ol,

N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metoxi-6-((tetraidro-2*H*-pirano-4-il)sulfonil)quinolina-4-amina,

N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-6-((2,2-dimetiltetraidro-2*H*-pirano-4-il)sulfonil)-7-metoxiquinolina-4-amina,

N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-metoxi-6-((4-metiltetraidro-2*H*-pirano-4-il)sulfonil)quinolina-4-amina,

N-(4,5-dimetil-1 *H*-pirazol-3-il)-7-metoxi-6-((2-metoxietil)sulfonil)quinolina-4-amina,

N-(4,5-dimetil-1 *H*-pirazol-3-il)-7-metoxi-6-(((3R,4R)-3-metiltetraidro-2*H*-pirano-4-il)sulfonil)quinolina-4-amina,

N-(4,5-dimetil-1 *H*-pirazol-3-il)-6-(((2R,6S)-2,6-dimetiltetraidro-2*H*-pirano-4-il)sulfonil)-7-metoxiquinolina-4-amina,

6-(*terc*-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1 *H*-pirazol-3-il)amino)quinolina-7-ol,  
2-[[4-[(4,5-dimetil-1 *H*-pirazol-3-il)amino]-7-(metiloxi)-6-quinolinil]sulfonil]etanol,

N-(4,5-dimetil-1 *H*-pirazol-3-il)-6-[(1-metiletil)sulfonil]-7-(metiloxi)-4-quinolinamina,

6-(isopropil-sulfonil)-7-metoxi-N-(4-metil-5-(trifluorometil)-1 *H*-pirazol-3-il)quinolina-4-amina,

6-(*terc*-butilsulfonil)-7-metoxi-N-(4-metil-5-(trifluorometil)-1 *H*-pirazol-3-il)quinolina-4-amina,

6-(*terc*-butilsulfonil)-N-(4,5-dimetil-1 *H*-pirazol-3-il)-7-etoxiquinolina-4-amina,  
7-metoxi-N-(4-metil-5-(trifluorometil)-1 *H*-pirazol-3-il)-6-((tetraidro-2*H*-pirano-4-il)sulfonil) quinolina-4-amina,

2-((6-(*terc*-butilsulfonil)-4-((4,5-dimetil-1 *H*-pirazol-3-il)amino)quinolina-7-il)oxi)etanol,

6-(*terc*-butilsulfonil)-7-(difluorometoxi)-N-(4,5-dimetil-1 *H*-pirazol-3-il)quinolina-4-amina, ou

7-(difluorometoxi)-N-(4,5-dimetil-1 *H*-pirazol-3-il)-6-((tetraidro-2*H*-pirano-4-il)sulfonil)quinolina-4-amina,

ou um sal dos mesmos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é:

1-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinolina-7-il)oxi)propano-2-ol,

(R)-1-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinolina-7-il)oxi)propano-2-ol,

(S)-1-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinolina-7-il)oxi)propano-2-ol,

1-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinolina-7-il)oxi)-2-metilpropano-2-ol,

6-(terc-butilsulfonil)-7-(2,2-difluoretoxi)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)quinolina-4-amina,

6-(terc-butilsulfonil)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(3-metoxipropoxi)quinolina-4-amina,

6-(terc-butilsulfonil)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinolina-4-amina,

6-(terc-butilsulfonil)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolina-4-amina, ou

6-(terc-butilsulfonil)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-fluoroquinolina-4-amina, ou um sal do mesmo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é:

1-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-yl)amino)quinolina-7-il)oxi)propano-2-ol,

1-((6-(terc-butilsulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinolina-7-il)oxi)-2-metilpropano-2-ol,

6-(terc-butilsulfonil)-7-(2,2-difluoroetoxi)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)quinolina-4-amina,

6-(terc-butilsulfonil)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(3-

metoxipropoxi)quinolina-4-amina,

6-(terc-butilsulfonil)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-(2,2,2-

trifluoroetoxi)quinolina-4-amina,

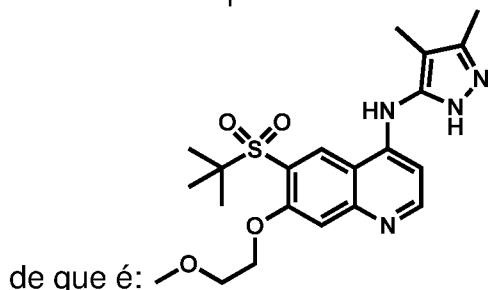
6-(terc-butilsulfonil)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolina-

4-amina, ou

6-(terc-butilsulfonil)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-fluoroquinolina-4-amina,

ou um sal do mesmo.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato

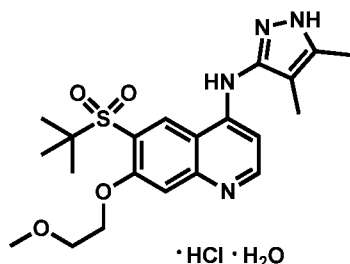


ou um sal do mesmo.

5. Composto ou sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4,

**CARACTERIZADO** pelo fato de que o sal é um sal farmacologicamente aceitável do referido composto.

6. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é:



7. Composto de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo

fato de que tem o PXRD de acordo com a Figura 2.

8. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que

compreende o composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, como definido na reivindicação 5, e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

9. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto, como definido na reivindicação 6, e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

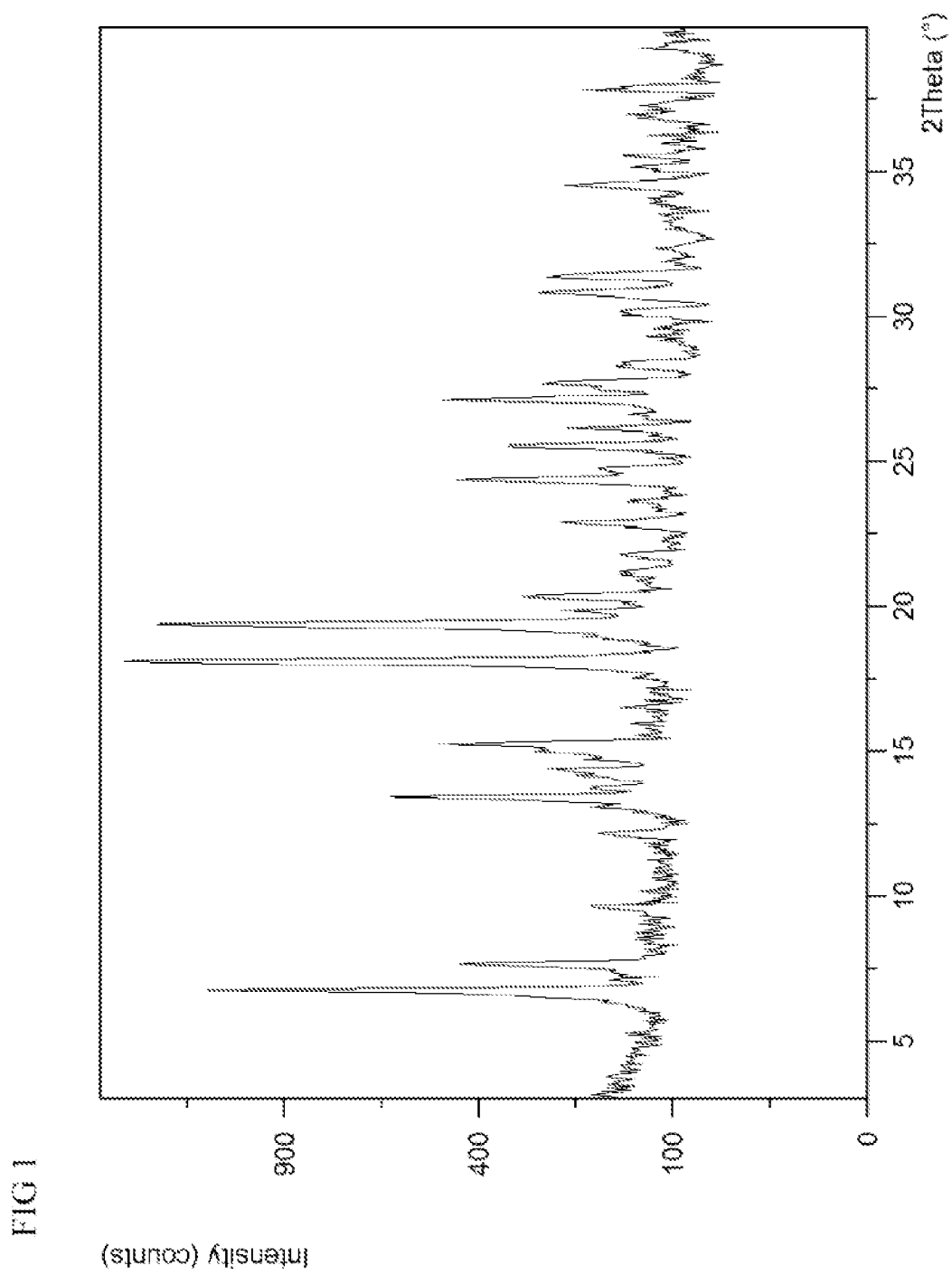
10. Composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para uso em terapia.

11. Composto de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para uso em terapia.

12. Uso de um composto, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, como definido na reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença mediada pela quinase RIP2, em que a doença é selecionada dentre uveíte, dermatite, lesão pulmonar aguda, diabetes melitus tipo 2, artrite, artrite reumatóide, uma desordem inflamatória do intestino, colite ulcerativa, doença de Crohn, doença intestinal inflamatória extra-intestinal e de início precoce, prevenção de lesão por reperfusão de isquemia em transplante de órgão sólido, esteatopatia não-álcoolica, esteatoepatite alcoólica, hepatite autoimune, asma, doença do enxerto versus hospedeiro, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, sarcoidose, sarcoidose de início precoce/síndrome de Blau, granulomatose de Wegner e doença pulmonar intersticial.

13. Uso de um composto, como definido na reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença mediada por quinase RIP2, em que a doença é selecionada dentre uveíte, dermatite, lesão pulmonar aguda, diabetes melitus tipo 2, artrite, artrite reumatóide, uma desordem inflamatória do intestino, colite ulcerativa, doença de Crohn, doença intestinal inflamatória extra-intestinal e de início precoce, prevenção de lesão por reperfusão de isquemia em transplante de órgão sólido, esteatopatia não-álcoolica, esteatoepatite alcoólica, hepatite autoimune, asma,

doença do enxerto versus hospedeiro, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, sarcoidose, sarcoidose de início precoce/síndrome de Blau, granulomatose de Wegner e doença pulmonar intersticial.



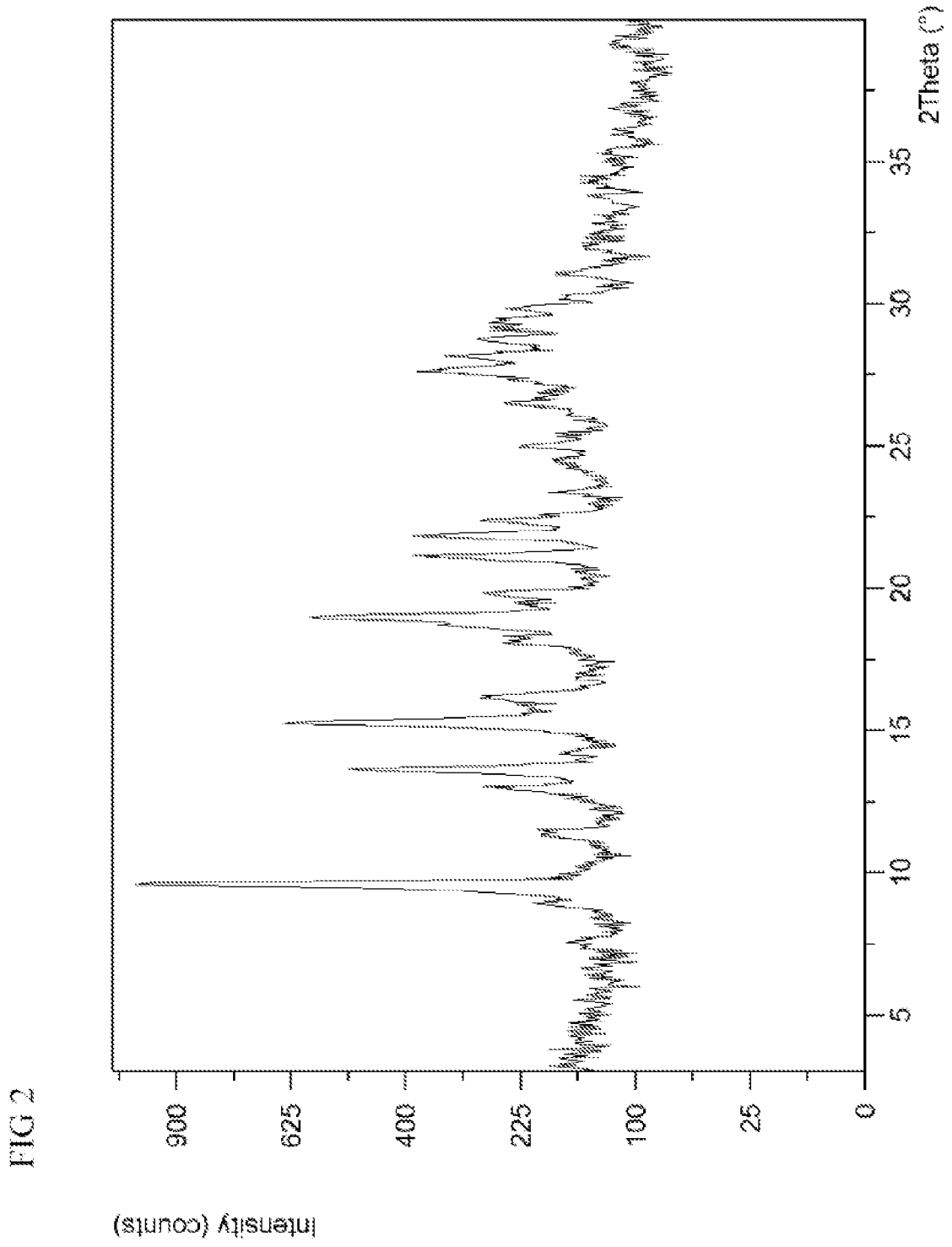


FIG 3

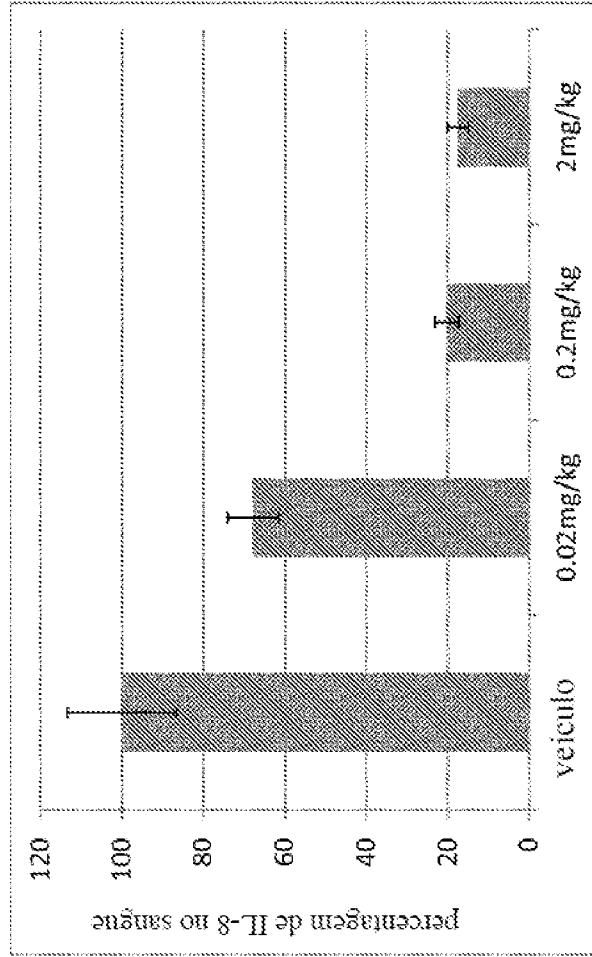
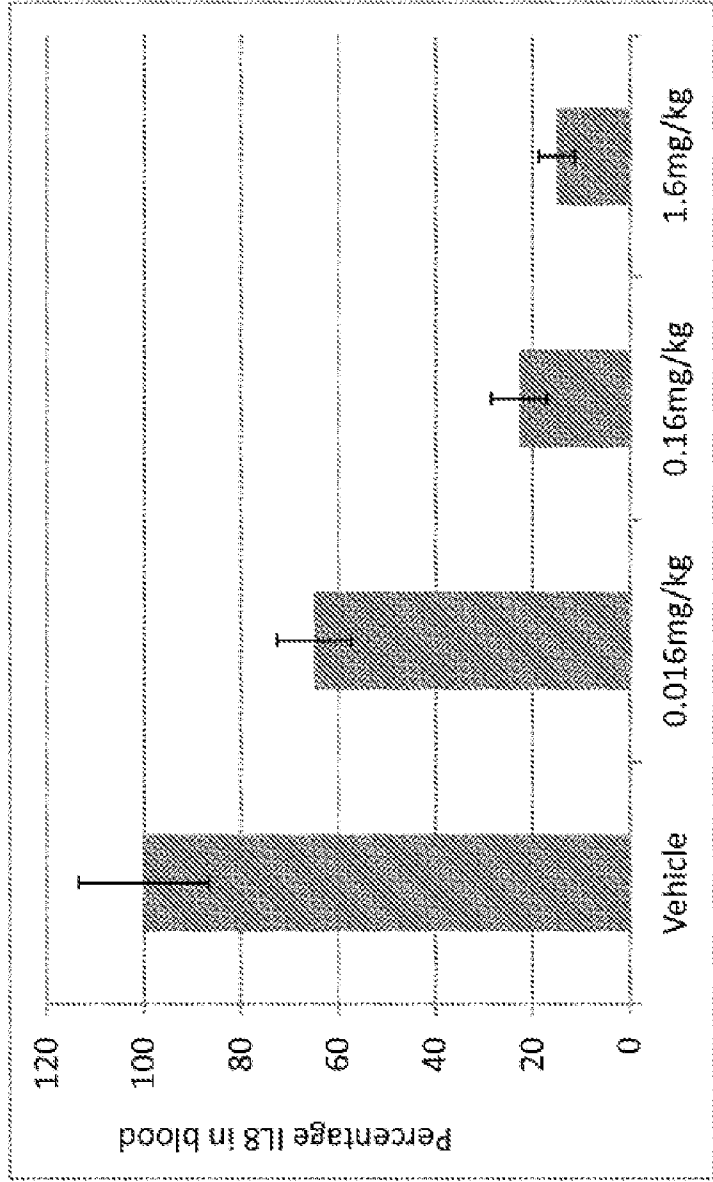


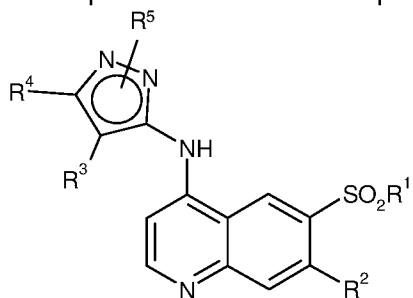
FIG 4



RESUMO

"AMINO-QUINOLINAS COMO INIBIDORES DE QUINASE"

São apresentados os compostos de Fórmula:



em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são como aqui indicados, e os métodos de manufatura e uso dos mesmos.