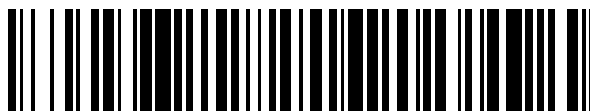


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 713 172**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2013 PCT/US2013/059600**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.03.2014 WO14043437**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2013 E 13836616 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 2895167**

54 Título: **Amino-quinolinas como inhibidores de quinasa**

30 Prioridad:

13.09.2012 US 201261700536 P
21.02.2013 US 201361767378 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
20.05.2019

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**CASILLAS, LINDA, N.;
DEMARTINO, MICHAEL, P.;
HAILE, PAMELA, A.;
MEHLMANN, JOHN, F.;
RAMANJULU, JOSHI, M. y
SINGHAUS, ROBERT, JR.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 713 172 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Amino-quinolinas como inhibidores de quinasa

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a 4-amino-quinolinas que inhiben la RIP2 quinasa y a procedimientos de fabricar y usar los mismos. De manera específica, la presente invención se refiere a 4-amino-quinolinas sustituidas as inhibidores de RIP2 quinasa.

Antecedentes de la invención

- 10 La proteína-2 (RIP2)quinasa que interactúa con el receptor, que también se conoce como CARD3, RICK, CARDIAK o RIPK2, es una proteína serina / treonina quinasa de la familia TLK involucrada en la señalización inmune innata. La RIP2 quinasa está compuesta por un dominio quinasa N-terminal y un dominio de reclutamiento de caspasa C-terminal (CARD) unido a través de una región intermedia (IM) ((1998) J. Biol. Chem. 273: 12296-12300; (1998) Current Biology 8, 885-889; y (1998) J. Biol. Chem. 273, 16968-16975). El dominio CARD de la RIP2 quinasa media la interacción con otras proteínas que contienen CARD, tales como NOD1 y NOD2 ((2000) J. Biol. Chem. 275, 27823-27831 y (2001) EMBO reports 2, 736-742). NOD1 y NOD2 son receptores citoplásmicos que desempeñan un papel clave en la vigilancia inmunitaria innata. Reconocen los patógenos bacterianos grampositivos y gramnegativos y se activan mediante motivos específicos de peptidoglicanos, ácido diaminopimélico (es decir, DAP) y dipéptido muramilo (MDP), respectivamente ((2007) J Immunol 178, 2380-2386).

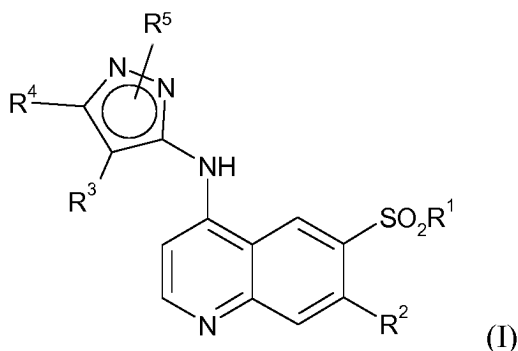
- 20 Tras la activación, la RIP2 quinasa se asocia con NOD1 o NOD2 y parece funcionar principalmente como un andamio molecular para reunir otras quinasas (TAK1, IKK α / β / γ) involucradas en NF- κ B y activación de la proteína quinasa activada por mitógeno ((2006) Nature Reviews Immunology 6, 9-20). La RIP2 quinasa sufre una poliubiquitinación unida a K63 en lisina-209 que facilita el reclutamiento de TAK1 ((2008) EMBO Journal 27, 373-383). Esta modificación postraduccional es necesaria para la señalización, ya que la mutación de este residuo evita la activación de NF- κ B mediada por NOD1 / 2. La RIP2 quinasa también experimenta autofosforilación en la serina-176 y posiblemente otros residuos ((2006) Cellular Signaling 18, 2223-2229). Los estudios que utilizan mutantes muertos de quinasa (K47A) e inhibidores de molécula pequeña no selectivos han demostrado que la actividad de la RIP2 quinasa es importante para regular la estabilidad de la expresión y señalización de la RIP2 quinasa ((2007) Biochem J 404, 179-190 y (2009) J. Biol. Chem. 284, 19183-19188).

- 30 La regulación alterada de la señalización dependiente de RIP2 se ha relacionado con enfermedades autoinflamatorias. Las mutaciones de ganancia de función en el dominio NACHT de NOD2 causan síndrome de Blau, sarcoidosis de inicio precoz, una enfermedad granulomatosa pediátrica caracterizada por uveítis, dermatitis y artritis ((2001) Nature Genetics 29, 19-20; (2005) Journal of Rheumatology 32, 373-375; (2005) Current Rheumatology 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; y (2010) Rheumatology 49, 194-196). Las mutaciones en el dominio LRR de NOD2 se han relacionado fuertemente con la susceptibilidad a la enfermedad 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) Dermatología experimental 17, 1057-1058; (2008) British Medical Bulletin 87, 17-30; (2009) Inflammatory Bowel Diseases 15, 1145 - 1154 y (2009) Microbes and Infection 11,912-918). Las mutaciones en NOD1 se han asociado con asma ((2005) Hum. Mol. Genet. 14, 935-941) y enfermedad intestinal inflamatoria de inicio temprano y extraintestinal ((2005) Hum. Mol. Genet. 14, 1245-1250). Los estudios genéticos y funcionales también han sugerido un papel para la señalización dependiente de RIP2 en una variedad de otros trastornos granulomatosos, tal como sarcoidosis ((2009) Journal of Clinical Immunology 29, 78-89 y (2006) Sarcoidosis, vasculitis y enfermedades pulmonares difusas, 23, 23-29) y granulomatosis de Wegner ((2009) Diagnostic Pathology 4, 23).

Un potente inhibidor selectivo de molécula pequeña de la actividad de la RIP2 quinasa bloquearía la señalización proinflamatoria dependiente de RIP2 y, por lo tanto, proporcionaría un beneficio terapéutico en las enfermedades autoinflamatorias caracterizadas por una actividad RIP2 quinasa aumentada y / o con la regulación alterada.

Sumario de la invención

- 50 La invención se refiere a 6,7-disustituido-4-amino-quinolinas. De manera específica, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



en la que:

R¹ es alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4-6 miembros, en la que:

dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en ciano, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₂-C₆), -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -SO₂alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, en la que dicho cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CF₃, hidroxilo, amino, (alquil (C₁-C₄))amino-, (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))amino-, alquilo (C₁-C₄), hidroxi(C₁-C₄)alquilo y alcoxi (C₁-C₄), dicho cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, -CF₃, hidroxilo, ciano, amino, (alquil (C₁-C₄))amino-, (alquil (C₁-C₄))(alquil (C₁-C₄))amino-, alquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), oxo y alcoxi, (C₁-C₄) y R² es flúor, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₂-C₆), halo-alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₂-C₆), hidroxialcoxi (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) alcoxi (C₁-C₄), cicloalquiloxi (C₃-C₆), heterocicloalquil(C₁-C₄)alcoxi de 4-6 miembros o heterocicloalquiloxi de 4-6 miembros,

en el que el resto haloalquilo (C₁-C₆) del haloalcoxi (C₁-C₆) y el resto haloalquilo (C₁-C₄) de los grupos haloalcoxi (C₁-C₄)alcoxi(C₂-C₆) contienen 1,2 o 3 átomos de flúor,

en el que el resto cicloalquilo (C₃-C₆) del cicloalquilo (C₃-C₆) alcoxi (C₁-C₄) o cicloalcoxi (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₄) alcoxi (C₂-C₆) y

en el que el resto heterocicloalquilo de 4-6 miembros del heterocicloalquilo (C₁-C₄) alcoxi de 4-6 miembros o heterocicloalquiloxi de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆) y alcoxi(C₁-C₄) alcoxi (C₂-C₆);

R³ es H o metilo;

R⁴ es H, metilo o trifluorometilo; y

R⁵ es H o alquilo (C₁-C₃);

o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo; cuyos compuestos son;

1-((6-(terc-butilsulfonyl)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol;

1-((6-(terc-butilsulfonyl)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol;

o

6-(terc-butilsulfonyl)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), o sales, sales particularmente farmacéuticamente aceptables, de los mismos, son inhibidores de la RIP2 quinasa.

Por consiguiente, la presente invención también se refiere a los compuestos mencionados anteriormente para su uso en un procedimiento para inhibir la RIP2 quinasa, procedimiento que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de los mismos.

La invención se refiere además a los compuestos mencionados anteriormente para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno mediado por la RIP2 quinasa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente (un ser humano u otro mamífero, en particular, un ser humano) que lo necesite. Los ejemplos de enfermedades o trastornos mediados por la RIP2 quinasa incluyen

uveítis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad intestinal inflamatoria extraintestinal y de inicio temprano y trastornos granulomatosos, tales como sarcoidosis, síndrome de Blau, sarcoidosis de inicio precoz y granulomatosis de Wegner.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Particularmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la RIP2 quinasa, en el que la composición comprende un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un patrón de difracción de polvo de rayos X (PXR) de una forma cristalina de clorhidrato de (R)-1-((6-(*tert*-butil-sulfonyl)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-yl) amino)quinolin-7-yl)oxi) propan-2-ol.

La Figura 2 es un patrón de PXR de una forma cristalina de clorhidrato de 6-(*tert*-butil-sulfonyl)-N-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-yl)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina, monohidrato.

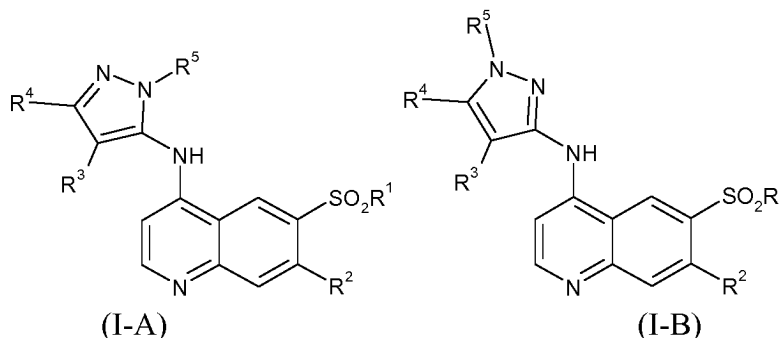
La Figura 3 muestra la respuesta de la citoquina IL-8 en muestras de sangre entera de rata obtenidas después de dosificar previamente a las ratas con el compuesto del Ejemplo 3, seguido de dosificación con L18-MDP.

La Figura 4 muestra la respuesta de la citoquina IL-8 en muestras de sangre entera de rata obtenidas después de dosificar previamente a las ratas con el compuesto del Ejemplo 9, seguido de dosificación con L18-MDP.

Descripción detallada de la invención

Las definiciones alternativas para los diversos grupos y grupos sustituyentes de Fórmula (I) proporcionadas a lo largo de la especificación pretenden describir particularmente cada especie de compuesto desvelada en el presente documento, individualmente, así como grupos de una o más especies de compuestos. El alcance de la presente invención incluye cualquier combinación de estas definiciones de grupos y grupos sustituyentes. Los compuestos de la invención son solo aquellos que se consideran "químicamente estables", como apreciarán los expertos en la técnica.

Los expertos en la técnica también apreciarán que el resto pirazolilo en la fórmula (I) puede existir como isómeros de pirazol representados por la fórmula (I-A) y la fórmula (I-B):



en las que R⁵ es alquilo (C₁-C₃), los compuestos de la presente invención pueden existir como uno de los regioisómeros representados por la Fórmula (I-A) o la Fórmula (I-B), o como una mezcla de los mismos. Cuando R⁵ es H, los compuestos de la presente invención pueden denominarse como uno de los regioisómeros representados por la fórmula (I-A) o la fórmula (I-B). Por ejemplo cuando R³ y R⁴ son ambos metilo y R⁵ es H, se entenderá que el resto pirazolilo resultante puede denominarse como un resto 3, 4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ilo o un resto 4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-ilo.

Como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo" representa un saturado, resto hidrocarbonado lineal o ramificado. Los alquilos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a metilo (Me), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, t-butilo y pentilo. El término "alquilo C₁-C₄" se refiere a un grupo o resto alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Cuando el término "alquilo" se usa en combinación con otros grupos sustituyentes, tales como "haloalquilo" o "hidroxialquilo" o "arilalquilo", el término "alquilo" pretende abarcar un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada. Por ejemplo, el término "arilalquilo" se refiere a un radical -alquilarilo, en el que el resto alquilo del mismo es un radical divalente de carbono de cadena lineal o ramificada y el resto arilo del mismo es como se define en el presente documento y está representado por la disposición de enlace presente en un grupo bencilo (fenilo - CH₂); "haloalquilo (C₁-C₄)" o "halo alquilo(C₁-C₄)" pretende indicar un radical que tiene uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes, en uno o más átomos de carbono de un resto alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, que es un radical carbono de cadena lineal o ramificada, y está representado por un grupo

trifluorometilo (-CF₃).

Como se utiliza en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo no aromático, saturado, cíclico. El término "(C₃-C₇)cicloalquilo" se refiere a un anillo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de tres a ocho átomos de carbono en el anillo. Los grupos "cicloalquilo (C₃-C₈)" de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

"Alkoxi" se refiere a un grupo que contiene un radical alquilo unido a través de un átomo de unión a oxígeno. El término "alcoxi (C₁-C₄)" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos 1 y hasta 4 átomos de carbono unidos a través de un átomo de unión a oxígeno. Los grupos "alcoxi (C₁-C₄)" de ejemplo incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, s-butoxi, isobutoxi y t-butoxi.

"Ariilo" representa un grupo o resto que comprende un radical hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, que puede estar fusionado a uno o más anillos de cicloalquilo. En general, en los compuestos de la presente invención, ariilo es fenilo.

Un grupo o resto heterocíclico es un grupo o resto cíclico que tiene como miembros del anillo átomos de al menos dos elementos diferentes (carbono y uno o más de nitrógeno, oxígeno y / o azufre), en el que el grupo o resto cíclico puede estar saturado o parcialmente insaturado (no aromático; por ejemplo, un grupo o resto heterocicloalquilo) o completamente insaturado (aromático; por ejemplo, un grupo o resto heteroarilo).

"Heterocicloalquilo" representa un grupo o resto que comprende un radical monocíclico o bicíclico no aromático, que es saturado o parcialmente insaturado, que contiene de 3 a 10 átomos en el anillo, a menos que se indique otra cosa, que incluye 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilos incluyen, pero sin limitación, azetidinio, oxetanilo, pirrolidilo (o pirrolidinilo), piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahydro-2H-1,4-tiazinilo, tetrahydrofurilo (o tetrahydrofuranilo), dihydrofurilo, oxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, tetrahydropirano, dihydropirano, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatolanilo, 1,3-oxatiano, 1,3-ditianilo, azabicyclo [3.2.1] octilo, azabicyclo [3.3.1] nonilo, azabicyclo [4.3.0] nonilo, oxabicyclo [2.2.1] heptilo y 1,5,9-triazacyclododecilo.

Los grupos heterocicloalquilo incluyen grupos heterocicloalquilo de 4 miembros que contienen un heteroátomo, tal como oxetanilo, tianilo y azetidinio.

Los grupos heterocicloalquilo incluyen grupos heterocicloalquilo de 5 miembros que contienen un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente contienen uno o dos átomos de nitrógeno adicionales, o opcionalmente contienen un átomo de oxígeno o azufre adicional, tales como pirrolidilo (o pirrolidinilo), tetrahydrofurilo (o tetrahydrofuranilo), tetrahydrotienilo, dihydrofurilo, oxazolinilo, tiazolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, 1,3-dioxolanilo y 1,3-oxatolan-2-onilo.

Los grupos heterocicloalquilo son grupos heterocicloalquilo de 6 miembros que contienen un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre y, opcionalmente, que contienen uno o dos átomos de nitrógeno adicionales o un átomo de oxígeno o azufre adicional, tales como piperidilo (o piperidinilo), piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxido-tiomorfolin-4-ilo, tetrahydropirano, dihydropirano, tetrahydro-2H-1,4-tiazinilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatiano y 1,3-ditianilo.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo o resto que comprende un radical aromático monocíclico o bicíclico, conteniendo 5 a 10 átomos de anillo, incluyendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Este término también abarca compuestos ariilo heterocíclicos bicíclicos que contienen un resto de anillo ariilo fusionado a un resto de anillo heterocicloalquilo, conteniendo 5 a 10 átomos de anillo, incluyendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos ilustrativos de heteroarilos incluyen, pero sin limitación, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo (o furanilo), isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridilo (o piridinilo), pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, triazolilo, tetrazolilo, benzo[b]tienilo, isobenzofurilo, 2,3-dihydrobenzofurilo, cromanilo, cromanilo, indolizínilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftirínilo, quinzolinilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, tetrahydroquinolinilo, cinnolinilo, pteridinilo e isotiazolilo.

En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo son grupos heteroarilo monocíclicos de 5 miembros y / o 6 miembros. Los grupos heteroarilo de 5 miembros seleccionados contienen un nitrógeno, heteroátomo del anillo de oxígeno o azufre, y opcionalmente contienen 1, 2 o 3 átomos de anillo de nitrógeno adicionales. Los grupos heteroarilo de 6 miembros seleccionados contienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo de nitrógeno. Los grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionados incluyen tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo (furanilo), isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo y tetrazolilo o piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo.

En otras realizaciones, los grupos heteroarilo son grupos heteroarilo monocíclicos de 9 miembros o 10 miembros. Los grupos heteroarilo seleccionados de 9-10 miembros contienen un heteroátomo del anillo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente contienen 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo de nitrógeno adicionales.

Los grupos heteroarilo incluyen un grupo heteroarilo de 9 miembros, que incluye benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, indazolilo, indolizínilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, 1,3-benzoxatiol-2-on-il (2-oxo-1,3-benzoxatiolilo), purinilo e imidazopiridinilo.

- 5 Los grupos heteroarilo incluyen un grupo heteroarilo de 10 miembros, que incluye cremenilo, cromanilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftirínilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizínilo, tetrahidroquinolinilo, cinolinilo y pteridinilo.

- 10 Debe entenderse que los términos heterocíclico, heteroarilo y heterocicloalquilo pretenden abarcar grupos heterocíclicos estables en los que un heteroátomo de nitrógeno del anillo se oxida opcionalmente (por ejemplo, grupos heterocíclicos que contienen un N-óxido, tales como piridina-N-óxido) o cuando un heteroátomo de azufre del anillo se oxida opcionalmente (por ejemplo, grupos heterocíclicos que contienen sulfonas o restos de sulfóxido, tales como tetrahidrotienil-1-óxido (un tetrahidrotienil sulfóxido) o tetrahidrotienil-1,1-dióxido (una tetrahidrotienil sulfona)).

- 15 "Oxo" representa un resto de oxígeno con doble enlace; por ejemplo, si está unido directamente a un átomo de carbono, se forma un resto carbonilo (C = O). Los términos "halógeno" y "halo" representan sustituyentes de cloro, flúor, bromo o yodo. "Hidroxilo" o "hidroxilo" pretende significar el radical -OH.

- 20 Como se utiliza en el presente documento, las expresiones "compuesto (s) de la invención" o "compuesto (s) de la presente invención" significan un compuesto de Fórmula (I) como se define en el presente documento, de cualquier manera, es decir, cualquier forma de sal o no sal (por ejemplo, como una forma de ácido o base libre, o como una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y cualquier forma física del mismo (por ejemplo, incluyendo formas no sólidas (por ejemplo, formas líquidas o semisólidas) y formas sólidas (por ejemplo, formas amorfas o cristalinas, formas polimórficas específicas, formas del solvato, incluyendo formas de hidratos (por ejemplo, mono-, di-, tri- y hemihidratos) y mezclas de varias formas (un hidrato de una sal).

- 25 Como se utiliza en el presente documento, el término "opcionalmente sustituido" indica que un grupo (tal como un grupo alquilo, cicloalquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo) o anillo o resto (como un anillo o resto carbocíclico o heterocíclico) puede estar sin sustituir, o el grupo, anillo o resto puede estar sustituido con uno o más sustituyentes como se define. En el caso de que se puedan seleccionar grupos de varios grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes.

El término "independientemente" significa que cuando se selecciona más de un sustituyente de entre varios posibles sustituyentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

- 30 Los compuestos representativos incluyen los compuestos de los Ejemplos 1-10.

- 35 Se apreciará que la presente invención abarca compuestos de Fórmula (I) como la base libre y como sus sales, por ejemplo, como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en forma de una base libre. En otra realización, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Se apreciará además que los compuestos de Fórmula (I) y sus sales pueden existir en forma hidratada, tal como el monohidrato.

- 40 Un compuesto particular de la invención es 1-((6-(*terc*-butil-sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol como la base libre. En otra realización, el compuesto de la invención es 1-((6-(*terc*-butil-sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol o una sal del mismo. En otra realización, el compuesto de la invención es 1-((6-(*terc*-butil-sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 45 En otra realización, el compuesto de la invención es (*R*)-1-((6-(*terc*-butil-sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol o (*S*)-1-((6-(*terc*-butil-sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol como la base libre. En otra realización, el compuesto de la invención es (*R*)-1-((6-(*terc*-butil-sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol o (*S*)-1-((6-(*terc*-butil-sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol o una sal del mismo. En otra realización, el compuesto de la invención es (*R*)-1-((6-(*terc*-butil-sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol o (*S*)-1-((6-(*terc*-butil-sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol o una farmacéuticamente aceptable sal del mismo.

- 50 Un compuesto particular de la invención es (*R*)-1-((6-(*terc*-butil-sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol como la base libre. Una realización específica de la invención es el compuesto (*R*)-1-((6-(*terc*-butil-sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol o una sal del mismo. Otra realización específica de la invención es el compuesto (*R*)-1-((6-(*terc*-butil-sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización específica de la invención es el compuesto clorhidrato de (*R*)-1-((6-(*terc*-butil-sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol. Una realización específica adicional de la invención es el compuesto clorhidrato de (*R*)-1-((6-(*terc*-butil-sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol que tiene el PXRD de la Figura 1.

Otro compuesto particular de la invención es 1-((6-(*terc*-butil-sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol como la base libre. Una realización específica de la invención es el compuesto 1-((6-(*terc*-butil-sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol o una sal del mismo. Otra realización específica de la invención es el compuesto 1-((6-(*terc*-butil-sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto particular de la invención es 6-(*terc*-butil-sulfonil)-*N*-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina como la base libre. Una realización específica de la invención es el compuesto 6-(*terc*-butil-sulfonil)-*N*-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina, o una sal del mismo. Otra realización específica de la invención es el compuesto 6-(*terc*-butil-sulfonil)-*N*-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina, o una Sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otra realización específica de la invención es el compuesto clorhidrato de 6-(*terc*-butil-sulfonil)-*N*-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina. Otra realización específica de un compuesto de la invención es clorhidrato de 6-(*terc*-butil-sulfonil)-*N*-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina monohidrato. Una realización específica adicional de un compuesto de la invención es clorhidrato de 6-(*terc*-butil-sulfonil)-*N*-(4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina monohidrato que tiene el PXRD de la Figura 2.

Por consiguiente, un compuesto de la invención incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. De manera específica, un compuesto de la invención incluye un compuesto de Fórmula (I), particularmente los compuestos específicos descritos en el presente documento, o una sal de los mismos, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la invención se refiere a los compuestos mencionados anteriormente para su uso en un procedimiento para inhibir la RIP2 quinasa, que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de la invención. En otra realización, la invención se refiere a los compuestos mencionados anteriormente para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno mediado por la RIP2 quinasa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un ser humano que lo necesite.

La presente invención se refiere a los compuestos mencionados anteriormente para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno mediado por la inhibición de la RIP2 quinasa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un ser humano que lo necesite. La presente invención también se refiere a los compuestos mencionados anteriormente para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno mediado por la inhibición de la RIP2 quinasa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano que lo necesite.

La invención se refiere a además al compuesto de la invención o a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para inhibir la RIP2 quinasa y / o tratar una enfermedad o trastorno mediado por la RIP2 quinasa.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula I puede contener uno o más centros asimétricos (también denominado centro quiral) y pueden, por lo tanto, existir como enantiómeros individuales, diastereómeros, u otras formas estereoisoméricas, o como mezclas de los mismos. Los centros quirales, tal como un carbono quiral, también puede estar presente en los compuestos de la presente invención. Cuando no se especifica la estereoquímica de un centro quiral presente en un compuesto de la presente invención (por ejemplo, el nombre del compuesto) o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento, el compuesto, el nombre compuesto, o estructura, pretende abarcar todos los estereoisómeros individuales y todas sus mezclas. Por tanto, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) que contienen uno o más centros quirales pueden estar presentes como mezclas racémicas, mezclas enriquecidas enantioméricamente o como estereoisómeros individuales enantioméricamente puros. Se apreciará de lo anterior que el uso del nombre del compuesto 1-((6-(*terc*-butil-sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol abarca todos los estereoisómeros individuales y mezclas de los mismos.

Los estereoisómeros individuales de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I que contienen uno o más centros asimétricos pueden resolverse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, tal resolución puede llevarse a cabo (1) por formación de sales diastereoisoméricas, complejos u otros derivados; (2) mediante reacción selectiva con un reactivo específico de estereoisómero, por ejemplo, por oxidación o reducción enzimática; o (3) por cromatografía de gas líquido o líquido en un entorno quiral, por ejemplo, en un soporte quiral tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. El experto en la técnica apreciará que cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos en lo que antecede, se requiere una etapa más para liberar la forma deseada. Como alternativa, se pueden sintetizar estereoisómeros por medio de síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o mediante conversión de un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica.

Debe entenderse que una forma sólida de un compuesto de la invención puede existir en formas cristalinas, formas no cristalinas o una mezcla de ellas. Dichas formas cristalinas también pueden exhibir un polimorfismo (es decir, la capacidad de ocurrir en diferentes formas cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas normalmente se conocen

como "polimorfos". Los polimorfos tienen la misma composición química pero difieren en el empaquetamiento, la disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, puede tener diferentes propiedades físicas como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Normalmente los polimorfos exhiben diferentes puntos de fusión, espectros IR y patrones de difracción en polvo de rayos X, que pueden usarse para la identificación. Un experto en la técnica apreciará que pueden producirse diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones utilizadas en la cristalización / recristalización del compuesto.

Cuando un compuesto de la invención (I) es una base (contiene un resto básico), una forma de sal deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico y similares, o con un ácido piranosidilo, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, o con un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, o con un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, o con un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, o con un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o similares.

Las sales de adición adecuadas incluyen acetato, p-aminobenzoato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bismetilensalicilato, bisulfato, bitartrato, borato, edetato de calcio, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, ciclohexilsulfamato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etanodisulfonato, etanosulfonato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, diclorhidrato, hidrofumarato, hidrogenofosfato, yodhidrato, hidromaleato, hidrosuccinato, hidroxinaftoato, isetionato, itaconato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, sulfato de metilo, maleato monopotásico, mucato, napsilato, nitrato, *N*-metilglucamina, oxalato, oxaloacetato, pamoato (embonato), palmato, palmitato, pantotenato, fosfato / difosfato, piruvato, poligalacturonato, propionato, sacarato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro, trifluoroacetato y valerato.

Otras sales de adición de ácido de ejemplo incluyen piro-sulfato, sulfito, bisulfito, decanoato, caprilato, acrilato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, suberato, sebacato, butin-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, lactato, γ -hidroxibutirato, mandelato y sulfonatos, tal como xilenosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato y naftaleno-2-sulfonato.

Si un compuesto básico se aísla como una sal, la forma de base libre correspondiente de ese compuesto se puede preparar por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la sal con una base inorgánica u orgánica, adecuadamente una base inorgánica u orgánica que tiene una pK_a más alta que la forma de base libre del compuesto.

Cuando un compuesto de la invención es un ácido (contiene un resto ácido), una sal deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, como una amina (primaria, secundaria, o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, o similar. Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como *N*-metil-D-glucamina, dietilamina, isopropilamina, trimetilamina, etilendiamina, dicitohexilamina, etanolamina, piperidina, morfolina y piperazina, así como sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio, y litio.

Debido a su posible uso en medicina, las sales de los compuestos de Fórmula (I) son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácido o base, tales como las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse *J.Pharm.Sci* (1977) 66, pp 1-19 y "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, 2ª edición revisada," P.H. Stahl y C.G. Wermuth (eds.), Wiley, Hoboken, NJ, Estados Unidos (2011). La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que son, dentro del ámbito del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

"Sal o sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a un compuesto que es adecuado para su uso farmacéutico. Las formas de sal y solvato (por ejemplo, hidratos e hidratos de sales) de los compuestos de Fórmula (I) que son adecuados para su uso en medicina son aquellas en las que el contraion o el disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales y solvatos que tienen contraiones no farmacéuticamente aceptables o disolventes asociados están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para su uso como intermedios en la preparación de otros compuestos de la invención y sus sales y solvatos.

Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen acetato, adipato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, alcanforato, alcanforsulfonato (camsilato), caprato (decanoato), caproato

(hexanoato), caprilato (octanoato), carbonato, bicarbonato, cinamato, citrato, ciclamato, dodecilsulfato (estolato), etano-1,2-disulfonato (edisilato), etanosulfonato (esilato), formiato, fumarato, galactarato (mucato), gentisato (2,5-dihidroxibenzoato), glucoheptonato (gluceptato), gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicerosforato, glicolato, hipurato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, isobutirato, lactato, lactobionato, laurato, maleato, malato, malonato, mandelato, metanosulfonato (mesilato), naftaleno-1,5-disulfonato (napadisilato), naftaleno-sulfonato (napsilato), nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato, difosfato, propionato, piroglutamato, salicilato, sebacato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecilenato, 1-hidroxi-2-naftoato, 2,2-dicloroacetato, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), 2-oxoglutarato, 4-acetamidobenzoato y 4-aminosalicilato. En una realización, la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable es clorhidrato. Se pueden usar sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, trifluoroacetato, por ejemplo, en el aislamiento de un compuesto de Fórmula (I), y están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen amonio, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, sales de aluminio, sales de cinc, trimetilamina, trietilamina, morfina, piridina, piperidina, picolina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, 2-hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietil)amina, tri-(2-hidroxietil)amina, procaína, dibencilpiperidina, deshidroabietilamina, glucamina, N-metilglucamina, colidina, quinina, quinolina, lisina y arginina.

Algunos de los compuestos de la invención pueden formar sales con uno o más equivalentes de un ácido (si el compuesto contiene un resto básico) o una base (si el compuesto contiene un resto ácido). La presente invención incluye dentro de su alcance todas las posibles formas de sal estequiométricas y no estequiométricas.

Los compuestos de la invención que tienen tanto un resto básico como ácido pueden estar en forma de zwitteriones, sal de adición de ácido del resto básico o sales básicas del resto ácido.

La presente invención también proporciona la conversión de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención en otra sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención.

Si un compuesto básico se aísla como una sal, la correspondiente forma de ácido libre o base libre de ese compuesto se puede preparar por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Para los solvatos de los compuestos de Fórmula (I), incluyendo solvatos de sales de los compuestos de Fórmula (I), que están en forma cristalina, el técnico experto apreciará que se pueden formar solvatos farmacéuticamente aceptables en los que las moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos, tal como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y EtOAc, o pueden implicar agua como el disolvente que se incorpora a la red cristalina. Los solvatos en los que el disolvente que se incorpora en la red cristalina es agua normalmente se denominan "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos esos solvatos, particularmente hidratos, por ejemplo el monohidrato. Así, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, especialmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un solvato, particularmente como un hidrato, tal como un monohidrato.

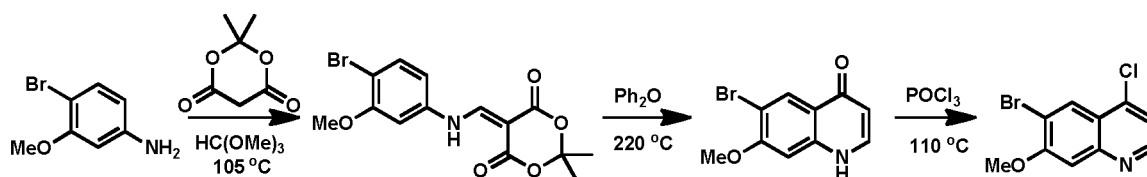
Debido a que los compuestos de Fórmula (I) están destinados para su uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno se proporciona preferentemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos un 60 % de pureza, más adecuadamente al menos un 75 % de pureza y preferentemente al menos un 85%, especialmente al menos un 98 % de pureza (los % se expresan en peso por peso). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden usar para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas.

PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

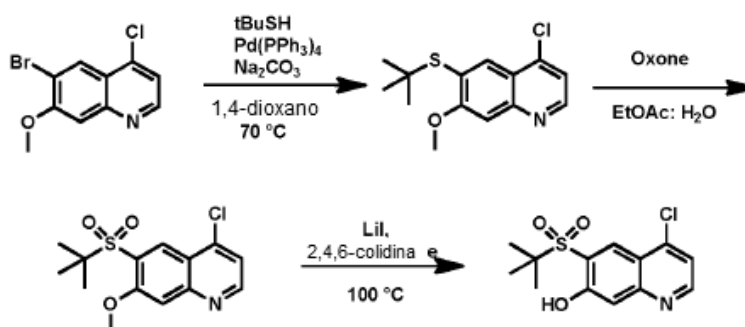
Los compuestos de Fórmula (I) se pueden obtener usando procedimientos sintéticos ilustrados en los siguientes Esquemas o aprovechando el conocimiento de un químico orgánico experto. Las síntesis proporcionadas en estos Esquemas son aplicables para producir compuestos de la invención que tienen diversos grupos sustituyentes diferentes que emplean precursores apropiados, que están adecuadamente protegidos si es necesario, para lograr compatibilidad con las reacciones descritas en el presente documento. La posterior desprotección, cuando es necesario, proporciona compuestos de la naturaleza generalmente desvelada. Aunque los Esquemas se muestran con compuestos solo de Fórmula (I), son ilustrativos de los procedimientos que pueden usarse para preparar los compuestos de la invención.

Los intermedios (compuestos utilizados en la preparación de los compuestos de la invención) también pueden estar presentes como sales. Por tanto, en referencia a los intermedios, la frase "compuesto(s) de fórmula (número)" significa un compuesto que tiene esa fórmula estructural o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

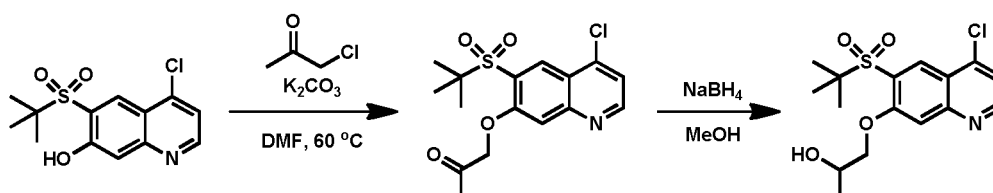
Esquema 1: Se pueden sintetizar 6-bromo-4-cloro-7-(metiloxi)quinolinas a través de la condensación de una anilina con ácido de Meldrum seguida de ciclación a la hidroxiquinolona. La conversión de la hidroxiquinolona en la cloroquinolona se puede lograr con POCl_3 .



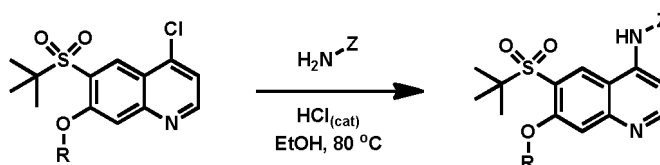
Esquema 2: Se pueden sintetizar 6-(terc-butilsulfonil)-4-cloroquinolin-7-oles a través de la sustitución catalizada con paladio del bromuro de arilo, seguida de oxidación mediada por oxona del tioéter a la sulfona y su posterior desmetilación con Lil.



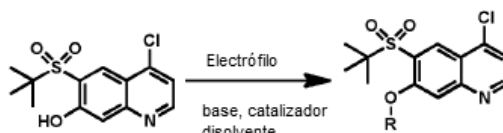
Esquema 3: Se pueden preparar 1-((6-(terc-butilsulfonil)-4-cloroquinolin-7-il)oxi)propan-2-oles mediante la alquilación del 7-quinolinol con cloroacetona y su posterior reducción con borohidruro de sodio.



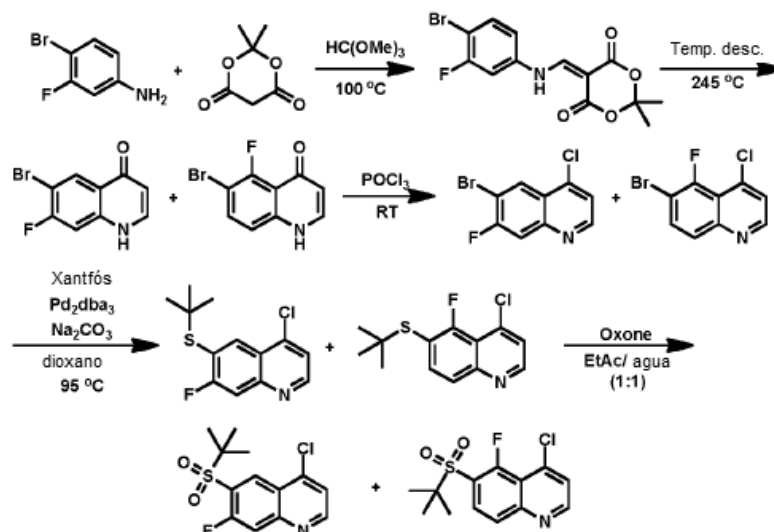
Esquema 4: Los grupos "Z" sustituyentes pueden unirse a un núcleo de quinolina después de que "R^a" se fije por tratamiento del núcleo de cloroquinolina con la amina aromática apropiada en etanol a temperatura elevada mediada por HCl catalítico. La N-metilpirrolidinona también se puede usar como disolvente para esta reacción en condiciones neutras (sin HCl) a 100 °C.



Esquema 5: El sustituyente "R^a" se puede añadir al 7-quinolinol a través de la alquilación de electrófilos como haluros de alquilo o epóxidos bajo la acción de la base, generalmente NaH, K₂CO₃, o KOtBu, con o sin un catalizador (como NaI), en disolventes tales como DMF o acetonitrilo a temperaturas que oscilan entre 0 °C y 100 °C. Esta reacción también se puede hacer a través del desplazamiento de Mitsunobu a través del grupo hidroxialquilo.



Esquema 6: Se pueden sintetizar 6-(terc-butiltio)-4-cloro-7-fluoroquinolina / 6-(terc-butiltio)-4-cloro-5-fluoroquinolinas a través de la condensación de 4-bromo-3-fluoroanilina con ácido de Meldrum, seguido de ciclación a los isómeros 5 y 7 de las fluoroquinolonas. Estos isómeros pueden clorarse con POCl₃, con la posterior formación de tioéter catalizada con paladio y oxidación a la sulfona con oxona. Las 6-(terc-butiltio)-4-cloro-7-fluoroquinolina y las 6-(terc-butiltio)-4-cloro-5-fluoroquinolinas finales se pueden separar por cromatografía en columna de fase normal.



Los compuestos de la invención pueden ser particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por la RIP2 quinasa, particularmente enfermedades o trastornos mediados por la inhibición de la RIP2 quinasa, tales como uveítis, enzima convertidora de interleucina-1 (ICE, también conocida como síndrome de fiebre asociada a caspasa-1) (fiebre ICE), dermatitis, lesión pulmonar aguda, diabetes mellitus tipo 2, artritis (específicamente artritis reumatoide), trastornos inflamatorios del intestino (como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), enfermedad intestinal inflamatoria de inicio temprano, enfermedad inflamatoria intestinal extraintestinal, prevención de la lesión por reperusión de isquemia en órganos sólidos (específicamente riñón) en respuesta isquemia inducida por cirugía cardíaca, trasplante de órgano, sepsis y otras lesiones, enfermedades hepáticas (esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica y hepatitis autoinmune), enfermedades alérgicas (como el asma), reacciones de trasplante (como enfermedad del injerto contra el huésped), enfermedades autoinmunes (como lupus eritematoso sistémico y esclerosis múltiple) y trastornos granulomatosos (como sarcoidosis, síndrome de Blau, sarcoidosis de inicio precoz, granulomatosis de Wegner y enfermedad pulmonar intersticial).

Los compuestos de la presente invención pueden ser particularmente útiles en el tratamiento de la uveítis, fiebre ICE, síndrome de Blau, sarcoidosis de inicio precoz, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, Granulomatosis de Wegner y sarcoidosis.

En una realización, la invención se refiere a los compuestos de la presente invención para SU uso en un procedimiento para tratar uveítis que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano que lo necesite. En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para tratar el síndrome de fiebre asociado con la enzima convertidora de interleucina 1 que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano que lo necesite. En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para tratar el síndrome de Blau que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano que lo necesite. En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para tratar la sarcoidosis de inicio precoz que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano que lo necesite. En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para tratar la colitis ulcerosa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano que lo necesite. En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para tratar la enfermedad de Crohn, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano que lo necesite. En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para tratar la granulomatosis de Wegener, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano que lo necesite. En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para tratar la sarcoidosis que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano que lo necesite.

El tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por la RIP2 quinasa, o, en sentido más amplio, el tratamiento de enfermedades mediadas por el sistema inmunológico incluyendo, pero sin limitación, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunitarias, prevención del rechazo de trasplantes y similares, se puede lograr utilizando un

compuesto de la presente invención como monoterapia, o en terapia de combinación doble o múltiple, particularmente para el tratamiento de los casos resistentes, tal como en combinación con agentes antiinflamatorios y/o anti-TNF, que pueden administrarse en cantidad terapéuticamente eficaz como se conoce en la técnica.

Los compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden utilizar solos o junto con otros agentes terapéuticos. Por tanto, los tratamientos de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal y farmacéuticamente aceptable de la misma y el uso de al menos otro agente terapéuticamente activo. Preferentemente, los tratamientos de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal y farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos otro agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y el uno o varios agentes terapéuticamente activos se pueden administrar juntos en una única composición farmacéutica o por separado y, cuando se administran por separado, se puede realizar de forma simultánea o secuencial en cualquier orden. Las cantidades del uno o más compuestos de fórmula (I) o (a) sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y el resto de agente(s) terapéuticamente activo(s) y los tiempos de administración relativos se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado. Por tanto, en un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Por lo tanto, en un aspecto, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la invención se pueden usar en combinación con o incluir uno o más de otros agentes terapéuticos, por ejemplo un agente antiinflamatorios y/o un agente anti-TNF.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con corticosteroides y / o agentes anti-TNF para tratar el síndrome de Blau, la sarcoidosis de inicio precoz; o en combinación con productos biológicos anti-TNF u otros productos biológicos antiinflamatorios para tratar la enfermedad de Crohn; o en combinación con 5-ASA (mesalamina) o sulfasalazina para tratar la colitis ulcerosa; o en combinación con corticosteroides y / o metotrexato en dosis bajas para tratar la granulomatosis o sarcoidosis de Wegener o la enfermedad pulmonar intersticial; o en combinación con un producto biológico (por ejemplo, anti-TNF, anti-IL-6, etc.) para tratar la artritis reumatoide; o en combinación con anti-IL6 y / o metotrexato para tratar la fiebre ICE.

Los ejemplos de agentes antiinflamatorios adecuados incluyen ácido 5-aminosalicílico y preparaciones de mesalamina, sulfasalazina, hidroxycloquina, tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina), metotrexato, ciclofosfamida, ciclosporina, inhibidores de JAK (tofacitinib), corticoesteroides, particularmente corticosteroides a dosis bajas (como prednisona (Deltasone®) y budesonida) y productos biológicos antiinflamatorios como los mAb anti-IL6R (Actemra® (tocilizumab)), productos biológicos anti-IL6, anti-IL1 o productos biológicos de IL12 o IL23 (ustekinumab (Stelara®)), agentes anti-integrina (natalizumab (Tysabri®)), mAb anti-CD20 (rituximab (Rituxan®) y ofatumumab (Arzerra®)), y otros agentes, tales como abatacept (Orencia®), anakinra (Kineret®) y belimumab (Benlysta®), productos biológicos de CD4 y otros inhibidores de citoquinas o biológicos para receptores de linfocitos T o B o interleucinas. Los ejemplos de agentes anti-TNF adecuados incluyen los productos biológicos anti-TNF, como Enbrel® (etanercept), Humira® (adalimumab), Remicade® (infliximab), Cimzia® (certolizumab) y Simponi® (golimumab).

La presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en terapia. La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. De manera específica, la presente invención proporciona los compuestos descritos en el presente documento para su uso en terapia.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la inhibición de la RIP2 quinasa. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la inhibición de la RIP2 quinasa. De manera específica, la presente invención proporciona los compuestos descritos en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la inhibición de la RIP2 quinasa. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de uveítis, síndrome de fiebre asociado a la enzima convertidora de interleucina-1, dermatitis, lesión pulmonar aguda, diabetes mellitus tipo 2, artritis, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria de inicio temprano, enfermedad inflamatoria intestinal extraintestinal, prevención de la lesión por reperfusión isquémica en el trasplante de órganos sólidos, esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmunitaria, asma, enfermedad del injerto contra el huésped, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome de Blau / sarcoidosis de inicio temprano, granulomatosis de Wegener o enfermedad pulmonar intersticial. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la uveítis. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del síndrome de fiebre asociado a la enzima convertidora de interleucina-1. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del síndrome de Blau. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la sarcoidosis de inicio temprano. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la colitis ulcerosa. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria de inicio temprano. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal extraintestinal. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la granulomatosis de Wegner. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la sarcoidosis.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la RIP2 quinasa, por ejemplo las enfermedades y trastornos citados en el presente documento. Más específicamente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la inhibición de la RIP2 quinasa. Por consiguiente, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un ser humano que lo necesite con una enfermedad o trastorno mediado por la inhibición de la RIP2 quinasa. En una realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la uveítis, síndrome de fiebre asociado a la enzima convertidora de interleucina-1, dermatitis, lesión pulmonar aguda, diabetes mellitus tipo 2, artritis, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria de inicio temprano, enfermedad inflamatoria intestinal extraintestinal, prevención de la lesión por reperfusión isquémica en el trasplante de órganos sólidos, esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmunitaria, asma, enfermedad del injerto contra el huésped, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome de Blau / sarcoidosis de inicio temprano, granulomatosis de Wegner o enfermedad pulmonar intersticial. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la uveítis. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del síndrome de fiebre asociado a la enzima convertidora de interleucina-1. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la sarcoidosis de inicio temprano. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la colitis ulcerosa. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la granulomatosis de Wegner. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la sarcoidosis. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal de inicio temprano. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal extraintestinal. En una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del síndrome de Blau.

Una "cantidad efectiva terapéuticamente" pretende significar la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente que necesite tal tratamiento, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define en el presente documento. Por tanto, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad de un agente de la invención que, cuando se administra a un ser humano que lo necesita, es suficiente para modular o inhibir la actividad de la RIP2 quinasa de manera que dicho estado de enfermedad que está mediada por esa actividad se reduzca, alivie o prevenga. La cantidad de un compuesto dado que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular (por ejemplo, la potencia (pCl_{50}), eficacia (CE_{50}), y la semivida biológica del compuesto particular), el estado de la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, la edad, el tamaño y peso) del paciente que necesita tratamiento, pero, no obstante, la puede determinar de forma habitual un experto en la materia. De forma análoga, la duración del tratamiento y el período de tiempo de administración (período de tiempo entre las dosis y el

momento de las dosis, por ejemplo, antes / con / después de las comidas) del compuesto variará de acuerdo con la identidad del mamífero que necesita tratamiento (por ejemplo, el peso), el compuesto particular y sus propiedades (por ejemplo, las características farmacéuticas), la enfermedad o trastorno y su gravedad y la composición específica y el procedimiento utilizado, pero, sin embargo, puede determinarlo un experto en la técnica.

5 "Tratar" o "tratamiento" pretende significar al menos la mitigación de una enfermedad o trastorno en un paciente. Los procedimientos de tratamiento para la mitigación de una enfermedad o trastorno incluyen el uso de los compuestos en la presente invención de cualquier manera convencionalmente aceptable, por ejemplo para la prevención, retraso, profilaxis, terapia o cura de una enfermedad o trastorno mediado. Las enfermedades y trastornos específicos que
10 pueden ser particularmente susceptibles al tratamiento utilizando un compuesto de la presente invención se describen en el presente documento.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía de administración adecuada, incluyendo tanto la administración sistémica como la administración tópica. La administración sistémica incluye la administración oral, administración parenteral, administración transdérmica, administración rectal y administración por inhalación. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas de la enteral, transdérmica, o por inhalación, y
15 es típicamente por inyección o infusión. La administración parenteral incluye la inyección o infusión intravenosa, inyección intramuscular y subcutánea o infusión. Inhalación se refiere a la administración en los pulmones del paciente, ya sea inhalada a través de la boca o a través de las vías nasales. La administración tópica incluye aplicación a la piel.

Los compuestos de la invención pueden administrarse una vez o según un régimen de dosificación en el que se administran varias dosis a intervalos variables de tiempo durante un período de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis se pueden administrar una, dos, tres o cuatro veces al día. Las dosis se pueden administrar hasta que se alcanza el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tal como absorción, distribución y semivida, que puede determinar el experto en la materia. Además, los
25 regímenes de dosificación adecuados, incluyendo la duración de tales regímenes se administran, para un compuesto de la invención depende de la enfermedad o trastorno a tratar, la gravedad de la enfermedad o trastorno a tratar, la edad y la condición física del paciente tratado, la historia clínica del paciente a tratar, la naturaleza del tratamiento concurrente, el efecto terapéutico deseado y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del experto en la técnica. Además, los expertos en la técnica entenderán que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir ajustes según la respuesta individual de un paciente al régimen de dosificación o en el tiempo a medida que
30 un paciente individual necesita un cambio.

Para su uso en terapia, Los compuestos de la invención serán normalmente, pero no necesariamente, formulados en una composición farmacéutica antes de la administración a un paciente. Por consiguiente, la invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
35

En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende 1-((6-(*terc*-butil sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2 -ol como la base libre y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende 1-
40 ((6-(*terc*-butil sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2 -ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende (*R*)-1-((6-(*terc*-butil sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol o (*S*)-1-((6-(*terc*-butil sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol como la base libre y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende (*R*)-1-((6-(*terc*-
45 butil sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol o (*S*)-1-((6-(*terc*-butil sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende (*R*)-1-((6-(*terc*-butil sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol como la base libre y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende (*R*)-1-((6-(*terc*-butil sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende (*R*)-1-((6-(*terc*-butil sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol, clorhidrato y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra
50 realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende (*R*)-1-((6-(*terc*-butil sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol, clorhidrato que tiene el PXRD de la Figura 1 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
55

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende 1-((6-(*terc*-butil sulfonil)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol como la base libre y uno o más excipientes

farmacéuticamente aceptables. En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende 1-((6-(terc-butilsulfonyl)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende 6-(terc-butilsulfonyl)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina como base libre y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende 6-(terc-butilsulfonyl)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende 6-(terc-butilsulfonyl)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina, clorhidrato y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende 6-(terc-butilsulfonyl)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina, clorhidrato, monohidrato y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende 6-(terc-butilsulfonyl)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina, clorhidrato, monohidrato que tiene el PXRD de la Figura 2 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y envasar a granel, de modo que se puede extraer una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y luego se le puede administrar al paciente tal como con polvos, jarabes, y soluciones para inyección. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y envasar en forma de dosificación unitaria. Para aplicación oral, por ejemplo, se pueden administrar uno o más comprimidos o cápsulas. Una dosis de la composición farmacéutica contiene al menos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención (es decir, un compuesto de Fórmula (I), o una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable, de la misma). Cuando se preparan en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas pueden contener de 1 mg a 1000 mg de un compuesto de la presente invención.

Tal como se proporciona en el presente documento, las formas de dosificación unitaria (composiciones farmacéuticas) que contienen de 1 mg a 1000 mg de un compuesto de la invención pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día, preferentemente una, dos o tres veces al día, y más preferentemente, una o dos veces al día, para efectuar el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por RIP2.

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente un compuesto de la invención. Sin embargo, en determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen más de un compuesto de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender opcionalmente uno o más compuestos adicionales farmacéuticamente activos.

Como se utiliza en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo involucrado en dar forma o consistencia a la composición. Cada excipiente debe ser compatible con los otros componentes de la composición farmacéutica cuando se combinan de manera tal que se eviten las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administra a un paciente y las interacciones que darían como resultado composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente debe tener una pureza suficientemente elevada como para convertirlo en farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables se formularán típicamente en una forma de dosificación adaptada para la administración al paciente por la vía de administración deseada. Las formas de dosificación convencionales incluyen aquellas adaptadas para (1) administración oral, tal como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobres y sellos; (2) administración parenteral, tal como soluciones estériles, suspensiones y polvos para reconstitución; (3) administración transdérmica, tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal, tal como supositorios; (5) inhalación, tal como aerosoles y soluciones; y (6) administración tópica, tal como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, pulverizadores, espumas y geles.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán en función de la forma de dosificación concreta escogida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden escogerse para una función concreta para la que pueden servir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden escogerse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden escogerse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar el transporte o el transporte del compuesto o compuestos de la invención una vez administrados al paciente desde un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano o parte del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden escogerse por su capacidad para potenciar el cumplimiento del paciente.

Excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, sustancias de deslizamiento, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes,

edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes que enmascaran el sabor, agentes colorantes, agentes de anti-apelmazamiento, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes de tamponamiento. El experto en la técnica apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir para más de una función y pueden servir para funciones alternativas en función de la cantidad del excipiente que está presente en la formulación y de qué otros ingredientes están presentes en la formulación.

Los expertos en la técnica poseen los conocimientos y la experiencia en la técnica que les permite seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades adecuadas para su uso en la invención. Además, existe una serie de recursos disponibles que describen los excipientes farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles a la hora de seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan utilizando técnicas y procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Algunos de los procedimientos utilizados habitualmente en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

En un aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida, tal como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o carga. Los diluyentes y cargas adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pre-gelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación sólida oral puede además comprender un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pre-gelatinizado), gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, tragacanto, goma guar, povidona, y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación sólida oral puede además comprender un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen croscopovidona, glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa, ácido algínico y carboximetilcelulosa sódica. La forma de dosificación sólida oral puede además comprender un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Los ejemplos correspondientes a compuestos que ya no se reivindican se incluyen como ejemplos de referencia. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, sino más bien para proporcionar orientación al experto en la materia para preparar y utilizar los compuestos, composiciones y procedimientos de la presente invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, el experto en la materia apreciará que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

La invención también incluye varias formas deuteradas de los compuestos de Fórmula (I). Cada átomo de hidrógeno disponible unido a un átomo de carbono puede reemplazarse independientemente con un átomo de deuterio. Un experto en la técnica sabrá cómo sintetizar formas deuteradas de los compuestos de Fórmula (I).

Los nombres de los compuestos intermedios y finales descritos en el presente documento se generaron utilizando el programa de nomenclatura de software ACD / Name Pro V6.02 disponible en Advanced Chemistry Development, Inc., 110 Yonge Street, 14th Floor, Toronto, Ontario, Canadá, M5C 1T4 (<http://www.acdlabs.com/>) o el programa de nomenclatura en ChemDraw, Struct = Nombre Pro 12.0, como parte de ChemBioDraw Ultra, disponible en CambridgeSoft, 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140 USA (www.cambridgesoft.com). Los expertos en la técnica apreciarán que en ciertos casos este programa nombrará un compuesto representado estructuralmente como un tautómero de ese compuesto. Debe entenderse que cualquier referencia a un compuesto nombrado o un compuesto representado estructuralmente pretende abarcar todos los tautómeros de dichos compuestos y cualquier mezcla de tautómeros de los mismos.

En las siguientes descripciones experimentales, se pueden usar las siguientes abreviaturas:

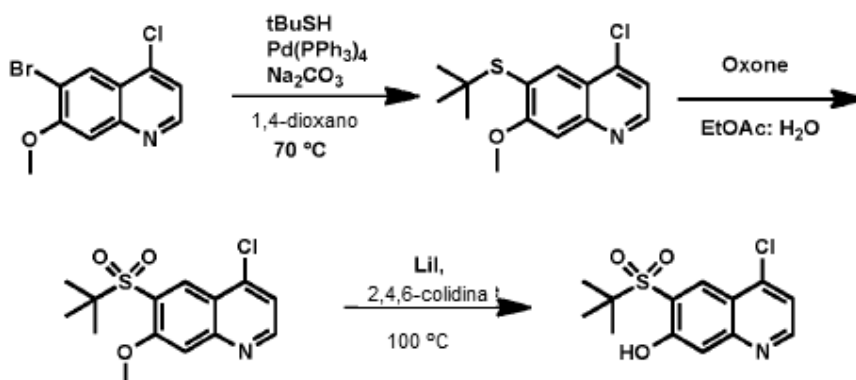
Abreviatura	Significado
2-MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
salmuera	NaCl acuoso saturado
CH ₂ Cl ₂ , DCM	cloruro de metileno
CH ₃ CN o MeCN o ACN	Acetonitrilo

(continuación)

Abreviatura	Significado
-CH ₃ CH ₂	metilamina
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
conc.	concentrado
d	día
DCE	1,2-dicloroetano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
equiv.	equivalentes
Et	etilo
Et ₂ O o DME	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
h, hr	hora
HCl	ácido clorhídrico
IPA	alcohol isopropílico
iPr ₂ O	éter diisopropílico
KOt-Bu	<i>terc</i> -butóxido de potasio
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
Me	metilo
MeOH o CH ₃ OH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
min(s)	minuto(s)
MS	espectro de masas
μw	microondas
NaBH ₄	borohidruro de sodio
Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NMP	N-metil-2-pirrolidona
Pd ₂ dba ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
Ph	fenilo
RBF o rbf	matraz de fondo redondo
ta o TA	temperatura ambiente
satd o satd.	Saturado
TFA	ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
<i>t</i> _R	tiempo de retención

Preparación 1

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



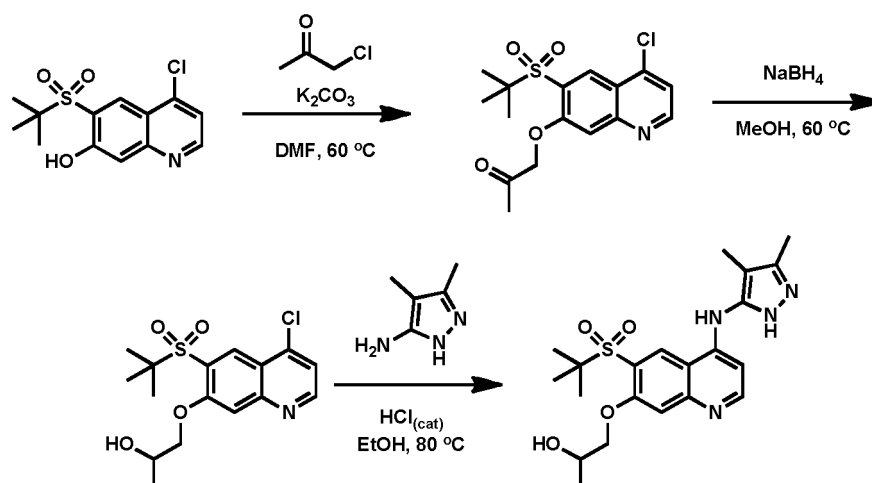
Etapa 1. 6-(*terc*-butiltio)-4-cloro-7-metoxiquinolona: Una mezcla de 6-bromo-4-cloro-7-metoxiquinolona (50 g, 183 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (5,30 g, 4,59 mmol), Na₂CO₃ (48,6 g, 459 mmol) y 1,4-dioxano (895 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió 2-metil-2-propanotiol (tBuSH; 22,75 ml, 202 mmol) y la reacción se calentó a 70 °C durante 4 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó a través de un tapón de gel de sílice que se había humedecido previamente con EtOAc usando 100 % de EtOAc como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se trituraron con MeOH y se combinaron para proporcionar 6-(*terc*-butiltio)-4-cloro-7-metoxiquinolona (37,5 g, 128 mmol, rendimiento del 69,6 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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.

Etapa 2. 6-(*terc*-butilsulfonyl)-4-cloro-7-metoxiquinolona: A una solución de 6-(*terc*-butiltio)-4-cloro-7-metoxiquinolona (18,5 g, 63,0 mmol) en EtOAc (315 ml) y agua (315 ml) se añadió oxona (44,6 g, 72,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad, se disolvieron en una cantidad mínima de 10 % de MeOH / DCM, se cargaron en una columna de sílice Biotage 340 gy purificado mediante cromatografía en columna (Biotage SP-1, 340 g, 100 % de EtOAc durante 20 min, después 0 % -20 % de MeOH / EtOAc). Las fracciones más limpias se concentraron a sequedad y se trituraron con EtOAc para proporcionar 6-(*terc*-butilsulfonyl)-4-cloro-7-metoxiquinolona (15,2 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,95 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 7,71 - 7,79 (m, 2 H), 4,04 (s, 3 H), 1,31 (s, 9 H). MS (*m/z*) 314.

Etapa 3. 6-(*terc*-butilsulfonyl)-4-cloroquinolin-7-ol: A un rbf secado al horno se añadió 6-(*terc*-butilsulfonyl)-4-cloro-7-metoxiquinolona (5,85 g, 18,64 mmol) seguido de yoduro de litio (7,49 g, 55,9 mmol) y 2,4,6-colidina (37,3 ml). Esto se calentó a 100 °C durante 4 h. Se diluyó la reacción con iPr₂O con agitación enérgica y se filtró el sólido resultante. Al filtrar a través del embudo Buchner, se aclaró con abundante iPr₂O, manteniendo una capa de disolvente sobre la torta del filtro para no exponerla al aire. Después, muy rápido, se completó la filtración y se transfirió la torta del filtro a un vaso de precipitados. Se diluyó con HCl 1N (125 ml) y 2-MeTHF. Se separaron las capas y se extrajeron 4 veces con 2-MeTHF y una vez con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y luego dos veces con tiosulfato de sodio al 5 % (se lavaron rápidamente para no provocar reacciones secundarias). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto en forma de un sólido marrón: 6-(*terc*-butilsulfonyl)-4-cloroquinolin-7-ol (5,07 g, 16,91 mmol, 91 % de rendimiento). RMN ¹H(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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) MS: *m/z*: 300,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 1

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



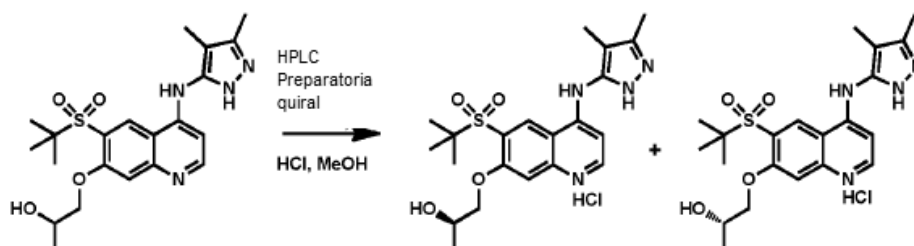
Etapa 1: 1-((6-(*tert*-butilsulfonyl)-4-cloroquinolin-7-il)oxi)propan-2-ona: A una solución de 6-(*tert*-butilsulfonyl)-4-cloroquinolin-7-ol (500 mg, 1,668 mmol) en DMF (8162 μ l) se añadió K_2CO_3 (692 mg, 5,00 mmol) seguido de 1-cloropropan-2-ona (178 μ l, 2,502 mmol). Esto se calentó a 60 °C durante 30 min. La muestra cruda se purificó mediante cromatografía en fase normal de Biotage (25 g de columna SNAP, 0 % - 65 %, 65 % hex / EtOAc). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y se concentraron, dando lugar al producto como un sólido blanquecino: 1-((6-(*tert*-butilsulfonyl)-4-cloroquinolin-7-il)oxi) propan-2-ona (192 mg, 0,540 mmol, 32,3 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,34 (s, 9 H) 2,27 (s, 3 H) 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). MS:m/z: 356,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 1-((6-(*tert*-butilsulfonyl)-4-cloroquinolin-7-il)oxi) propan-2-ol: A una suspensión de 1-((6-(*tert*-butilsulfonyl)-4-cloroquinolin-7-il)oxi) propan-2-ona (100 mg, 0,281 mmol) en MeOH (2810 μ l) se añadió $NaBH_4$ (13,29 mg, 0,351 mmol) a temperatura ambiente. Esto se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se eliminó el disolvente a vacío. Se redisolvió en DCM y se detuvo con una solución acuosa saturada de NH_4Cl . Se separó y se extrajo dos veces más con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron proporcionando 1-((6-(*tert*-butilsulfonyl)-4-cloroquinolin-7-il)oxi) propan-2-ol (98,8 mg, 0,276 mmol, rendimiento del 98 %) como una espuma blanquecina. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 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). MS:m/z: 358,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 1-((6-(*tert*-butilsulfonyl)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol: A 1-((6-(*tert*-butilsulfonyl)-4-cloroquinolin-7-il)oxi) propan-2-ol (98 mg, 0,274 mmol) y 3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-amina (39,6 mg, 0,356 mmol) se añadió EtOH (685 μ l), seguido de 1 gota de HCl ac. 2*N* (9,99 mg, 0,274 mmol). El vial de microondas se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C detrás de una protección contra explosiones durante la noche. La reacción se concentró. La muestra cruda se filtró y se purificó en un sistema de HPLC de fase inversa Gilson utilizando una columna Sunfire C18 OBD 30 x 100 mm con un gradiente de 10-45 % de acetonitrilo (0,1 % de TFA) / agua (0,1 % de TFA) y un caudal de 30 ml / min durante 10 min. Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y se concentraron. El residuo amarillo resultante se reconstituyó en MeOH. Se pasó a través de un cartucho de Biotage Si-carbonato, aclarando con MeOH. Se concentró, dando como resultado un sólido amarillento. Se trituró con iPr_2O y se filtró para proporcionar la base libre del producto como un polvo amarillo pálido: 1-((6-(*tert*-butilsulfonyl)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol (51,3 mg, 0,116 mmol, 42,4 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,24 (d, J = 5,81 Hz, 3 H) 1,32 (s, 9 H) 1,76 (s, 3 H) 2,18 (s, 4 H) 3,91 - 4,13 (m, 3H) 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. MS:m/z: 433,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2

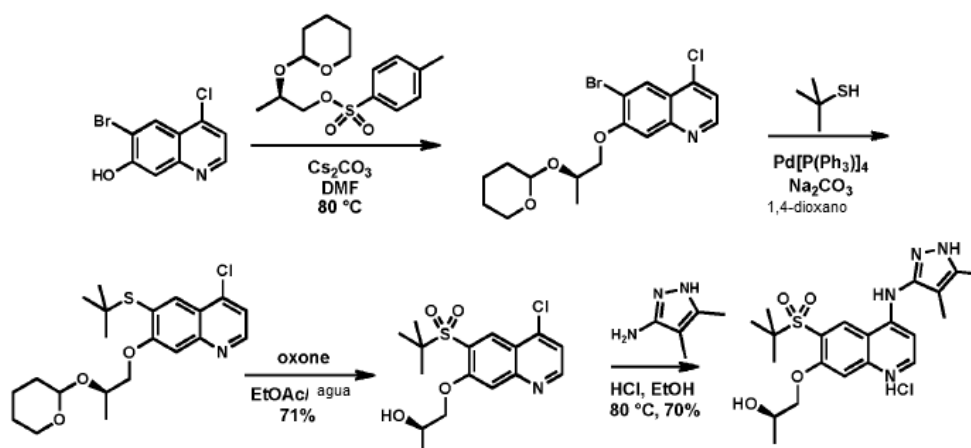
Clorhidrato de (*R*)-1-((6-(*tert*-butilsulfonyl)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol y clorhidrato de (*S*)-1-((6-(*tert*-butilsulfonyl)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol



Una mezcla racémica de 1-((6-(terc-butilsulfonyl)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol se separó en sus enantiómeros puros mediante HPLC preparatoria quiral (Chiralpak AD-H 30 x 250 mm, disponible en Chiral Technologies, Inc., West Chester, PA, EE.UU. Eluyente: 70:15:15-Heptano: EtOH:CH₃OH, 45 ml/min). (S)-1-((6-(terc-butilsulfonyl)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol eluyó primero (99,5 % de ee). (R)-1-((6-(terc-butilsulfonyl)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol eluyó el segundo (99,5 % de ee). Los enantiómeros separados luego se disolvieron individualmente en MeOH (fue necesario calentar a 45 °C para disolverse), se enfrió a temperatura ambiente y luego se añadieron 1,5 eq. de HCl 1,25 M en MeOH y la solución se agitó durante 10 minutos. Las soluciones individuales concentradas y colocadas al vacío produjeron un sólido amarillo. Los sólidos individuales se trituraron con ACN (20 ml) usando ultrasonidos durante 10 minutos. Se filtraron y se secaron los sólidos para producir las sales de HCl de cada uno de los enantiómeros en forma de sólidos de color amarillo claro / tostado. Datos analíticos para clorhidrato de (R)-1-((6-(terc-butilsulfonyl)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14,47 (s a, 1H), 12,73 (s a, 1H), 11,24 (s, 1H), 9,24 (s a, 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. [α]_D = + 0,4 grados (*c* = 1,3, CH₃OH). p.f. 275-276 °C. Datos analíticos para clorhidrato de (S)-1-((6-(terc-butilsulfonyl)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14,47 (s a, 1H), 12,73 (s a, 1H), 11,24 (s, 1H), 9,24 (s a, 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. [α]_D = - 0,3 grados (*c* = 1,3, CH₃OH). p.f. 266-267 °C.

Ejemplo 3

Clorhidrato de (R)-4-((6-(terc-butilsulfonyl)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol



Etapa 1. 6-bromo-4-cloro-7-((2R)-2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi) propoxi)quinolina: Una mezcla de 6-bromo-4-cloroquinolin-7-ol crudo (67,5 g, 206 mmol), 4-metilbencenosulfonato de (2R)-2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propilo (Jones, B. y col., *J. Het. Chem.* **1982**, 19 (3), 551) (61,6 g, 196 mmol) y carbonato de cesio (202 g, 619 mmol) en DMF (150 ml) se calentó a 80 °C durante 12 h, luego se agitó a 25 °C durante 2 d. La reacción se añadió a una mezcla de agua (1200 ml) y Et₂O (500 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío para dar 6-bromo-4-cloro-7-((2R)-2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi) propoxi)quinolina como un aceite (57,8 g, 69,9 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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, 1 H), 4,95 - 5,05 (m, 1 H), 4,85 (t, *J* = 3,0 Hz, 1 H), 4,23 - 4,37 (m, 2 H), 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). MS (*m/z*) 402,0.

Etapa 2. 6-(terc-butiltio)-4-cloro-7-((2R)-2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi) propoxi)quinolina: Una mezcla de 6-bromo-4-cloro-7-((2R)-2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi) propoxi)quinolina (37,8 g, 94 mmol) en dioxano (397 ml) se purgó con gas N₂ durante 5 minutos con agitación. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (16,35 g, 14,15 mmol) y Na₂CO₃ (25,00 g, 236 mmol), seguido de 2-metilpropano-2-tiol (11,17 ml, 99 mmol). La reacción se purgó (N₂) y se evacuó 5 veces, después se agitó a 70 °C. Después de 18 h, se añadieron tetrakis(trifenilfosfina) paladio adicional (1,6 g, 1,4 mmol) y 2-metilpropano-2-tiol (1,2 ml, 10,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó nuevamente a 70 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta un aceite espeso, que se disolvió en una mezcla de hexanos (80 ml) y DCM (30 ml). La solución se purificó sobre una almohadilla de gel de sílice, eluyendo con 2 l de hexanos, seguido de 4,5 l de 20 % de EtOAc en hexanos y finalmente 2 l de acetato de etilo al 50 % en hexanos para eluir 6-(terc-butiltio)-4-cloro-7-((2R)-2-((tetrahydro-2H-pirina -2-il)oxi)propoxi)quinolina (26,2 g, 67,8 % de rendimiento) como un aceite espeso de color marrón rojizo después de la eliminación del disolvente a vacío. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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, 1 H), 5,00 - 5,22 (m, 1 H), 4,73 - 4,97 (m, 1 H), 4,14 - 4,28 (m, 4 H), 4,03 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 3,75 - 3,86 (m, 2 H), 3,38

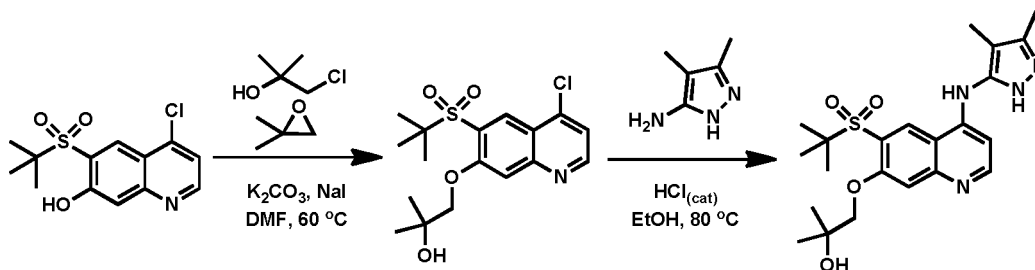
- 3,61 (m, 3 H), 1,69 - 1,80 (m, 2 H), 1,58 - 1,65 (m, 1 H), 1,32 - 1,34 (m, 9 H). MS (m / z) 410,0.

Etapa 3. (R)-1-((6-(terc-butilsulfonyl)-4-cloroquinolin-7-il)oxi) propan-2-ol: Una mezcla de 6-(terc-butiltio)-4-cloro-7-((2R)-2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi) propoxi)quinolina (30 g, 73.2 mmol) y oxona (67,5 g, 110 mmol) en EtOAc (362 ml) y agua (362 ml) se agitó durante 18 horas a 25°C. La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ saturado (100 ml) y las capas acuosas combinadas se basificaron con NaHCO₃ sólido y se extrajeron en EtOAc (2 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite. Este aceite se disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml) y se purificó por cromatografía en columna (30 a 70% de hexanos a 3:1 de EtOH: EtOAc, Isco Rf, 330 g de columna de gel de sílice) para proporcionar (R)-1-((6-(terc-butilsulfonyl)-4-cloroquinolin-7-il)oxi) propan-2-ol (14,0 g, rendimiento del 53,5 %) como un sólido de color meolcotón claro después de la eliminación del disolvente a vacío. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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, 1 H), 3,89 - 4,29 (m, 3 H), 1,33 (s, 9 H), 1,26 (d, J=6,1 Hz, 3 H). MS (m / z) 358,0. Este material se combinó con lotes adicionales y se sometió a secuestro en Pd: Una solución de (R)-1-((6-(terc-butilsulfonyl)-4-cloroquinolin-7-il)oxi) propan-2-ol (60,1 g, 134 mmol) en EtOH / CH₂Cl₂ (258 ml / 258 ml) se agitó con Biotage Si-Thiol (335,9 mmol, 258,4 g, 1.3 mmol / g) durante 4 horas a 25 °C. La mezcla se filtró a través de papel de filtro de vidrio, utilizando EtOAc para transferir y enjuagar. El residuo sólido se enjuagó con 2 l de cada uno de EtOH, EtOAc, y CH₂Cl₂. El filtrado se filtró de nuevo a través de papel de filtro de vidrio, luego se concentró al vacío para producir un sólido blanco, (R)-1-((6-(terc-butilsulfonyl)-4-cloroquinolin-7-il)oxi) propan-2-ol (60 g, 125 % de rendimiento), que puede usarse sin purificación adicional.

Etapa 4. Clorhidrato de (R)-1-((6-(terc-butilsulfonyl)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol: Una mezcla de (R)-1-((6-(terc-butilsulfonyl)-4-cloroquinolin-7-il)oxi) propan-2-ol (55 g, 154 mmol) y 3,4-dimetil-1H La pirazol-5-amina (22,21 g, 200 mmol) en EtOH (468 ml) y HCl concentrado (0,179 ml, 2,152 mmol) se agitó a 80 °C durante 18 h. Se añadió 3,4-dimetil-1H-pirazol-5-amina adicional (2,3 g, 20,7 mmol) en EtOH (100 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante 2 h. La reacción se enfrió y se concentró al vacío hasta una suspensión espesa de color pardo. La suspensión se calentó en MeCN (240 ml) a reflujo durante 45 m con agitación enérgica. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se aplicaron ultrasonidos durante 1 minuto, y el sólido se filtró y se lavó con MeCN (50 ml). La torta de filtración se secó durante 2 h, luego se disolvió en MeOH (1 l), calentando para disolver. La solución se concentró al vacío para dar un lodo espeso (volumen total de 100 ml). Se añadió acetonitrilo (250 ml) para dar un precipitado blanco. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h, luego se enfrió a 25 °C durante 17 h. El sólido blanco se filtró, se lavó con MeCN (50 ml) y se secó al vacío para dar (R)-1-((6-(terc-butilsulfonyl)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol, clorhidrato (46,0 g, 63,8 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se encontró que era una sal mono-HCl. El PXRD de una muestra de este material se proporciona en la Figura 1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14,11-14,47 (m, 1 H), 12,72 (s, 1 H), 11,22 (s a, 1 H), 9,23 (s a, 1 H), 8,49 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 6,64 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 3,82 - 4,05 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 1,84 (s, 3 H), 1,35 (s, 9 H), 1,28 (d, J = 5,8 Hz, 3 H) EM (m / z) 477,0.

Ejemplo 4

1-((6-(terc-butilsulfonyl)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol



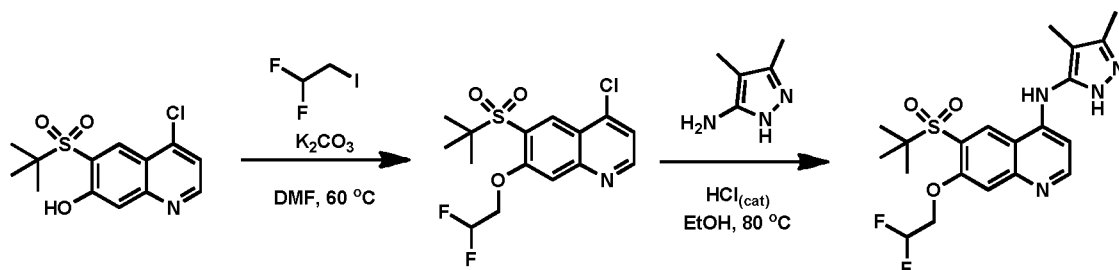
Etapa 1: 1-((6-(terc-butilsulfonyl)-4-cloroquinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol: A una solución de 6-(terc-butilsulfonyl)-4-cloroquinolin-7-ol (250 mg, 0,834 mmol) en DMF (2756 µl) se añadió K₂CO₃ (576 mg, 4,17 mmol) seguido de 1-cloro-2-metilpropan-2-ol (209 µl, 2,502 mmol). Después de 10 min, la LCMS no mostró ningún producto. La reacción se calentó a 60 °C. No hay reacción después de 3 horas a esta temperatura. Se añadió yoduro de sodio (375 mg, 2,50 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (371 µl, 4,17 mmol) y se agitó durante 2 días a 60 °C. La muestra cruda se purificó mediante cromatografía en fase normal de Biotage (25 g de columna SNAP, 0 % - 80 %, 80 % hex / EtOAc). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y se concentraron, dando lugar al producto como un sólido blanquecino: 1-((6-(terc-butilsulfonyl)-4-cloroquinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (46 mg, 0,124 mmol, rendimiento del 14,83 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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). MS (m / z) 372,2 (M + H⁺).

Etapa 2: 1-((6-(terc-butilsulfonyl)-4-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)amino)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol: A 1-((6-(terc-butilsulfonyl)-4-cloroquinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (45 mg, 0,121 mmol) y 3,4-dimetil-1H-pirazol-5-amida (17,48 mg, 0,157 mmol) en un vial de microondas se añadió EtOH (303 µl) seguido de 1 gota de HCl ac. (4,41 mg, 0,121 mmol). El vial de microondas se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C detrás de una protección contra explosiones durante la noche. La LCMS mostró la conversión completa en el producto. La

reacción se concentró. El material bruto se filtró y se purificó en un sistema de HPLC de fase inversa Gilson utilizando una columna Sunfire C18 OBD 30 x 100 mm con un gradiente de acetonitrilo al 25-65 % (0,1 % de TFA) / agua (0,1 % de TFA) y un caudal de 30 ml / min durante 15 min. Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y se concentraron. El residuo amarillo resultante se reconstituyó en MeOH y la mezcla resultante se pasó a través de un cartucho de carbonato de Biotage Si, que se enjuagó con MeOH, después se concentró, dando como resultado un sólido amarillo. Se trituró con $i\text{Pr}_2\text{O}$ y se filtró para proporcionar la base libre del producto como un polvo blanquecino: 1-((6-(*tert*-butil sulfonil)-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 rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,29 (s, 6 H) 1,34 (s, 9 H) 1,77 (s, 3 H) 2,19 (s, 3 H) 3,94 (s, 2 H) 4,49 (s, 1 H) 6,38 (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 (s, 1 H). MS (m/z) 447,3 ($M + H^+$).

Ejemplo 5

6-(*tert*-butil sulfonil)-7-(2,2-difluoroetoxi)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)quinolin-4-amina

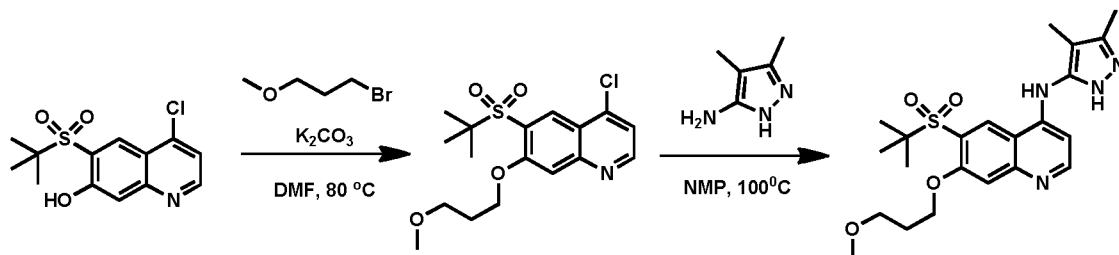


Etapa 1: 6-(*tert*-butil sulfonil)-4-cloro-7-(2,2-difluoroetoxi)quinolina: A una solución de 6-(*tert*-butil sulfonil)-4-cloroquinolin-7-ol (100 mg, 0,334 mmol) se añadió K_2CO_3 (138 mg, 1,001 mmol) seguido de 1,1-difluoro-2-yodoetano (44,1 μl , 0,500 mmol). Esto se calentó a 60 °C durante la noche. La LCMS mostró conversión incompleta. Se añadió 1,1-difluoro-2-yodoetano adicional (44,1 μl , 0,500 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 5 h. La reacción aún no fue completa por LCMS, por lo que se añadió otra alícuota de 1,1-difluoro-2-yodoetano (44,1 μl , 0,500 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante la noche nuevamente. La LCMS mostró una conversión completa y limpia al producto deseado. La muestra cruda se purificó mediante cromatografía en fase normal de Biotage (25 g de columna SNAP, 0 % - 50 %, 50 % hex / EtOAc). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y se concentraron, dando lugar al producto como un sólido blanquecino: 6-(*tert*-butil sulfonil)-4-cloro-7-(2,2-difluoroetoxi)quinolina (88,8 mg, 0,244 mmol, rendimiento del 73,2 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 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). MS: m/z : 364,1 [$M + H^+$].

Etapa 2: 6-(*tert*-butil sulfonil)-7-(2,2-difluoroetoxi)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)quinolin-4-amina: A 6-(*tert*-butil sulfonil)-4-cloro-7-(2,2-difluoroetoxi)quinolina (85 mg, 0,234 mmol) y 3,4-dimetil-1H-pirazol-5-amina (33,8 mg, 0,304 mmol) en un vial de microondas se añadió EtOH (779 μl) seguido de 1 gota de HCl ac. (8,52 mg, 0,234 mmol). El vial se selló y se calentó a 80 °C detrás de un escudo de protección contra explosiones durante la noche. La LCMS mostró la conversión completa en el producto. La reacción se concentró y residuo resultantes con ~ 2 ml de MeCN usando ~ 1 min de ultrasonidos. El sólido resultante se filtró, aclarando con MeCN y se secó al vacío para obtener el producto 6-(*tert*-butil sulfonil)-7-(2,2-difluoroetoxi)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)quinolin-4-amina, clorhidrato (93,5 mg, 0,197 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,70 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 9,26 (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). MS: m/z : 439,3 [$M + H^+$].

Ejemplo 6

6-(*tert*-butil sulfonil)-N-(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(3-metoxipropoxi)quinolin-4-amina



Etapa 1: 6-(*tert*-butil sulfonil)-4-cloro-7-(3-metoxipropoxi)quinolina: 6-(*tert*-butil sulfonil)-4-cloroquinolin-7-ol (60 mg, 0,196 mmol), K_2CO_3 (55 mg, 0,392 mmol) y 1-bromo-3-metoxipropano (0,088 ml, 0,785 mmol) en DMF (1 ml) se calentaron a 70 °C. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa acuosa se extrajo con

EtOAc dos veces y las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó a través de Biotage (cartucho de SNAP KP Sil 10 g, 30-75 % de EtOAc / hexano) para producir 6-(*terc*-butilsulfonyl)-4-cloro-7-(3-metoxipropoxi)quinolina (0,071 g, 0,185 mmol), 94 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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), MS: *m/z*: 372,1 [M+H]⁺.

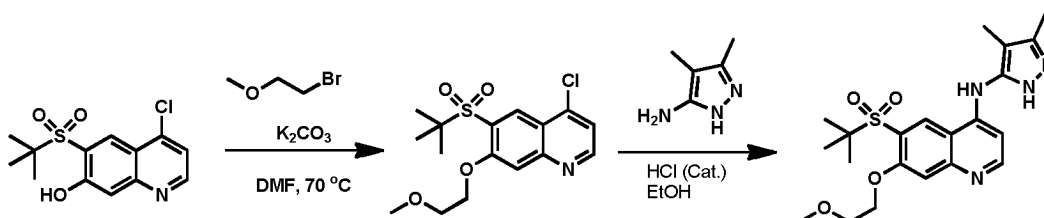
Etapa 2: 6-(*terc*-butilsulfonyl)-*N*-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-7-(3-metoxipropoxi)quinolin-4-amina: A una solución de 6-(*terc*-butilsulfonyl)-4-cloro-7-(3-metoxipropoxi)quinolina (0,07 g, 0,184 mmol) en NMP (1 ml) se añadió 4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-amina (0,025 g, 0,221 mmol). La reacción se calentó a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió y luego se purificó mediante HPLC de fase inversa (Waters Sunfire C18, 30x100 mm, acetonitrilo al 10-50 % / TFA al 0,1 % en agua, 35 ml / min, 10 minutos) para producir sal de ácido trifluoroacético. La sal se basificó con Na₂CO₃ saturado, luego se extrajo con diclorometano. La capa DCM se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se secó al vacío para obtener 6-(*terc*-butilsulfonyl)-*N*-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-7-(3-metoxipropoxi)quinolin-4-amina (0,050 g, 0,104 mmol, 56,4 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,33 (s, 9 H) 1,78 (s, 3 H) 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 (s, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 8,39 (d, *J* = 5,56 Hz, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 9,33 (s, 1 H) 12,27 (s, 1 H), MS: *m/z*: 447,2 [M+H]⁺.

El siguiente ejemplo se sintetizó de la misma manera que el ejemplo anterior, usando CF₃CH₂I como agente alquilante:

Ej.	Estructura	Nombre	MS (M+H) ⁺	RMN
7		6-(<i>terc</i> -butilsulfonyl)- <i>N</i> -(4,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinolin-4-amina	457	RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 9,03 (s, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 5,56 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 6,39 (d, <i>J</i> = 5,56 Hz, 1 H), 4,59 (c, <i>J</i> = 8,08 Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,80 (s, 3 H), 1,42 (s, 9 H)

Ejemplo 8

6-(*terc*-butilsulfonyl)-*N*-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina, clorhidrato

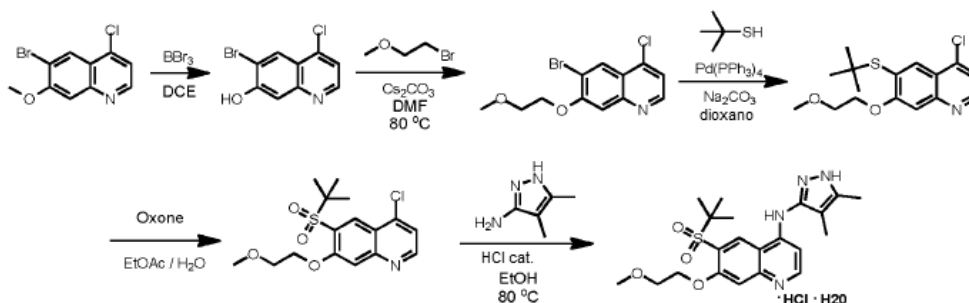


Etapa 1: 6-(*terc*-butilsulfonyl)-4-cloro-7-(2-metoxietoxi)quinolina: 6-(*terc*-butilsulfonyl)-4-cloroquinolin-7-ol (0,81 g, 2,70 mmol), K₂CO₃ (1,143 g, 8,11 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (0,508 ml, 5,40 mmol) en DMF (8,50 ml) se calentaron a 70 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces y las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó a través de Biotage (Cartucho de SNAP KP Sil 25 g, EtOAc / Hexano al 10-50 %) para producir 6-(*terc*-butilsulfonyl)-4-cloro-7-(2-metoxietoxi)quinolina (0,461 g, 1,262 mmol), 46,7 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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), MS: *m/z*: 358,1 [M+H]⁺.

Etapa 2: 6-(*terc*-butilsulfonyl)-*N*-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina, clorhidrato: 6-(*terc*-butilsulfonyl)-4-cloro-7-(2-metoxietoxi)quinolina (0,461 g, 1,288 mmol), 4,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-amina (0,175 g, 1,546 mmol) y 2 gotas de HCl ac. (0,161 ml, 0,322 mmol) en EtOH (3,06 ml) se calentaron a 80 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se filtró, se lavó con MeCN y se secó al vacío para producir 6-(*terc*-butilsulfonyl)-*N*-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina, clorhidrato (0,290 g, 0,618 mmol, 48,0 % de rendimiento). p.f. 181-184 °C RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,71 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 9,22 (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). MS: *m/z*: 433,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

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



Etapa 1. 6-bromo-4-cloroquinolin-7-ol: Una mezcla de 6-bromo-4-cloro-7-metoxiquinolona (50,00 g, 183 mmol) y tribromuro de boro (37,3 ml, 394 mmol) en DCE (200 ml) se agitó bajo nitrógeno a 90 °C durante 2.5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en NaHCO₃ saturado con agitación enérgica. El sólido se filtró y se lavó con agua y se secó para producir ~ 83 g de un sólido marrón. Este material fue dividido en 2 lotes iguales. Cada lote se colocó en un matraz de fondo redondo de 1 l junto con 500 ml de i-Pr₂O y se calentó a 70 °C durante 15 minutos. La mezcla se solidificó; se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con más i-Pr₂O y se filtró, luego se secó para producir 6-bromo-4-cloroquinolin-7-ol (59,99 g, 126 %) como un sólido marrón. Esta muestra probablemente esté contaminada con sales inorgánicas, lo que explicaría el peso adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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.

Etapa 2. 6-bromo-4-cloro-7-(2-metoxietoxi)quinolina: Una mezcla de 6-bromo-4-cloroquinolin-7-ol (42,82 g, 166 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (18,68 ml, 199 mmol) y carbonato de cesio (162 g, 497 mmol) en DMF (395 ml) se agitó bajo nitrógeno a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (~ 500 ml). Aproximadamente 1/16 de la mezcla se vertió en agua (500 ml) y el sólido se filtró. Este procedimiento se repitió hasta que se consumió toda la muestra, filtrando el sólido cada vez en el mismo embudo Buchner. Después de filtrar, el sólido se lavó con 1500 ml de agua y se secó al vacío durante varias horas, luego se transfirió a un plato de cristalización y se colocó en un horno de secado al vacío a 80 °C durante 65 horas para producir 6-bromo-4-cloro-7-(2-metoxietoxi)quinolina (27,38 g, 52,2%) como un sólido marrón. RMN ¹H (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.

Etapa 3. 6-(terc-butiltio)-4-cloro-7-(2-metoxietoxi)quinolina: Una mezcla de 6-bromo-4-cloro-7-(2-metoxietoxi)quinolina (27,18 g, 86 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml) se agitó a temperatura ambiente mientras se purgaba con nitrógeno durante 20 minutos. Después de completada la purga, se añadieron Na₂CO₃ (22,75 g, 215 mmol), tetrakis (trifenilfosfina) paladio (2,480 g, 2,146 mmol) y 2-metilpropano-2-tiol (10,16 ml, 90 mmol) y la reacción se calentó a 70 °C durante 3 h. Solo se observó un progreso mínimo; se añadió otro lote de Pd (PPh₃)₄ (2,480 g, 2,146 mmol) y 2-metilpropano-2-tiol (10,16 ml, 90 mmol) y se continuó calentando durante 2 h. Este procedimiento se repitió dos veces, momento en el que se consumió todo el bromuro de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un tapón de gel de sílice (se prehumedeció con EtOAc), usando acetato de etilo para eluir el producto. El eluato se concentró para dar un aceite negro. Este material se reconcentró en Celite y se dividió en 2 lotes para la purificación. Cada lote se purificó de la siguiente manera: las muestras crudas se purificaron mediante cromatografía en fase normal de Isco (330 g de columna, 0 % - 60 %, EtOAc / Hexanos). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y se concentraron dando lugar al producto: 6-(terc-butiltio)-4-cloro-7-(2-metoxietoxi)quinolina (25,53 g, 91 %) como un sólido marrón. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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.

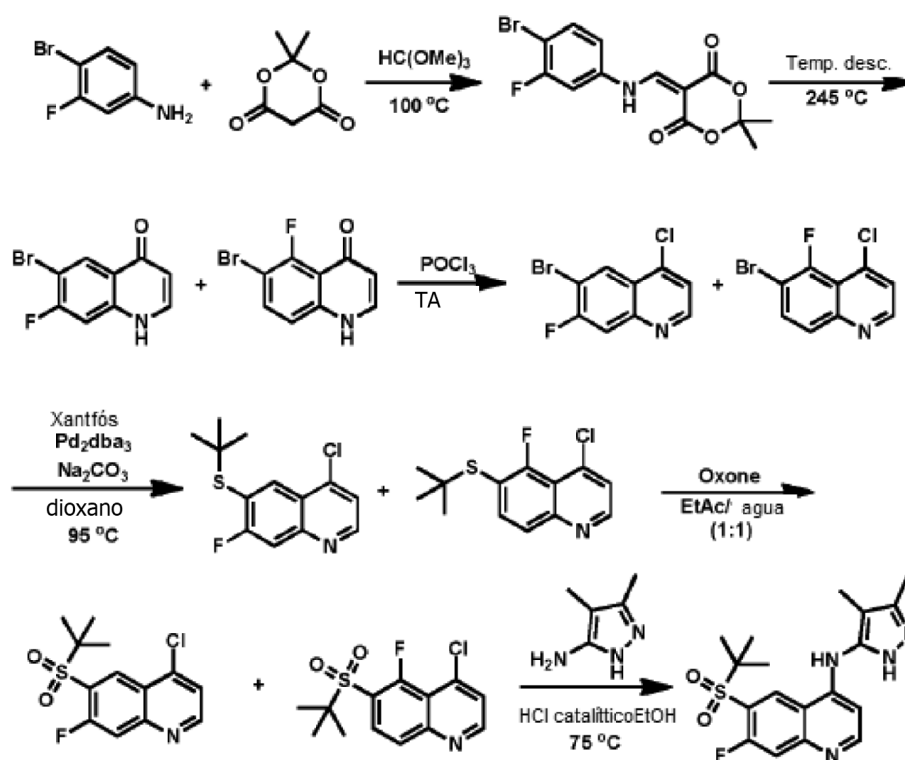
Etapa 4. 6-(terc-butilsulfonil)-4-cloro-7-(2-metoxietoxi)quinolina: Una mezcla de 6-(terc-butiltio)-4-cloro-7-(2-metoxietoxi)quinolina (25,51 g, 78 mmol) en EtOAc (300 ml) y agua (300 ml) se agitó a temperatura ambiente. A continuación, se añadió Oxone® (55,3 g, 90 mmol) en porciones durante 10 minutos, seguido de agitación durante la noche. La reacción no se completó; se añadieron 5,5 g adicionales de Oxone® (0,1 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Este procedimiento se repitió dos veces, tras lo cual, la reacción se completó. La mezcla de reacción resultante se vertió en un embudo de separación y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron para producir un aceite de naranja que se solidificó al reposar. Este material se disolvió en CH₂Cl₂, se concentró en Celite y se dividió en 2 lotes para la purificación. Cada lote se purificó de la siguiente manera: la muestra cruda se purificó mediante cromatografía en fase normal de Isco (330 g de columna Gold, 0 % - 100 %, EtOAc / Hexanos). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y se concentraron dando lugar al producto: 6-(terc-butilsulfonil)-4-cloro-7-(2-metoxietoxi)quinolina (19,51 g, 69,6 %) como un sólido de color naranja claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 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 se combinó con lotes adicionales y se sometió a secuestro en Pd: 6-(terc-butilsulfonil)-4-cloro-7-(2-metoxietoxi)quinolina material (24,18 g, 67,57 mmol) se disolvió en 3:1 DCM:EtOH. A esta solución se añadió Biotage Si-tiolresina (270,28 mmol, 207,6 g, 4 eq) y la suspensión

resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite usando CH_2Cl_2 para aclarar. El filtrado se concentró para producir 6-(terc-butilsulfonyl)-4-cloro-7-(2-metoxietoxi)quinolina (26 g) como un aceite amarillo viscoso, que se puede utilizar sin purificación adicional.

Etapa 5. 6-(terc-butilsulfonyl)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina, clorhidrato, monohidrato: Una mezcla de 6-(terc-butilsulfonyl)-4-cloro-7-(2-metoxietoxi)quinolina (24 g, 67,1 mmol) y 4,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina (9,69 g, 87 mmol) y HCl 6N (varias gotas a través de una pipeta) en EtOH (200 ml) se agitó bajo nitrógeno a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mayor parte del EtOH se eliminó al vacío hasta que quedó una suspensión espesa. Se añadió MeCN (700 ml) y la suspensión se calentó a reflujo durante 45 minutos con agitación vigorosa. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, después se sometió a ultrasonidos durante 15 minutos. El sólido se filtró, aclarando con MeCN. El material se secó con succión durante 45 minutos, luego se transfirió a un matraz de fondo redondo y se colocó al vacío durante varias horas (se obtuvieron 28,5 g). El sólido se colocó luego en un horno de vacío a 50 °C durante la noche. El sólido resultante se transfirió a un plato de cristalización y se trituró manualmente en más de un polvo que fluye libremente seguido de calentamiento continuo en un horno de vacío durante 48 h. La muestra se sometió a molienda adicional y se colocó en un horno de vacío nuevamente a 50 °C durante la noche para producir 6-(terc-butilsulfonyl)-N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina, clorhidrato, monohidrato (26,9 g, 86 %) como un polvo amarillo pálido, que se descubrió que era una sal mono-HCl y un monohidrato. El PXRD de una muestra de este material se proporciona en la Figura 2. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14,05 - 14,15 (m, 1H), 12,69 (s, 1H), 11,21 (s a, 1H), 9,24 (s a, 1H), 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.

Ejemplo 10

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



Etapa 1: 5-(((4-bromo-3-fluorofenil) amino) metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona. Una mezcla de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (36,4 g, 253 mmol) en ortormiato de trimetilo (125 ml) se agitó a 100 °C durante 1,5 h. Esta mezcla se enfrió a 80 °C y se añadió 4-bromo-3-fluoroanilina (40 g, 211 mmol) usando ACN para ayudar en la transferencia. Se calentó a 100 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en Et₂O (750 ml) y se agitó durante unos minutos. El sólido resultante se filtró, se lavó con Et₂O y se secó para obtener 5-(((4-bromo-3-fluorofenil) amino) metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (61,41 g, 178 mmol, 85 %) de rendimiento) como un polvo amarillo claro. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 11,25 (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).

Etapa 2: 6-bromo-7-fluoroquinolin-4 (1H)-ona / 6-bromo-5-fluoroquinolin-4 (1H)-ona. Se añadió 5-(((4-Bromo-3-fluorofenil) amino) metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (61,14 g, 177,6 mmol) en porciones a Dowtherm (

270 ml) a 245 °C. Después de la adición, se agitó a 245 °C durante 20 minutos. Se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadieron hexanos (~ 830 ml) y se filtró el lavado de sólidos con hexanos adicionales y se secó el sólido para producir 6-bromo-7-fluoroquinolin-4 (1H)-ona / 6-bromo-5-fluoroquinolin-4 (1H)-ona (38,02 g, 88,5 %) como sólido marrón y como una mezcla de regioisómeros (46:54, por LCMS). MS:m/z: 242,0 / 244,0 [M + H]⁺. Se usó esta mezcla como tal para la siguiente etapa.

Etapa 3: 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina / 6-bromo-4-cloro-5-fluoroquinolina. Una mezcla de 6-bromo-7-fluoroquinolin-4 (1H)-ona / 6-bromo-5-fluoroquinolin-4 (1H)-ona (37,6 g, 155 mmol) y oxidloruro de fósforo (101 ml, 1087 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El POCl₃ se eliminó mediante un evaporador rotatorio y el material resultante se disolvió en DCM. Esta mezcla se inactivó (muy cuidadosamente) mediante la adición de pipeta de Na₂CO₃ sat. ac. Una vez neutralizada la mezcla, las capas estaban separadas. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. Las capas orgánica combinadas se concentraron. El material resultante se tomó en EtOAc y se pasó a través de un tapón corto de gel de sílice y se concentró para producir 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina / 6-bromo-4-cloro-5-fluoroquinolina (40,42 g, 100 %) de un sólido marrón que era una mezcla de regioisómeros (31:69, por LCMS). MS:m/z: 260,0 / 262,0 [M + H]⁺.

Etapa 4: 6-(terc-butiltio)-4-cloro-7-fluoroquinolina / 6-(terc-butiltio)-4-cloro-5-fluoroquinolina. Una mezcla de 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina / 6-bromo-4-cloro-5-fluoroquinolina (20,35 g, 78 mmol), 2-metilpropano-2-tiol (9,68 ml, 86 mmol), Na₂CO₃ sódico (24,84 g, 234 mmol), Pd₂dba₃ (7,15 g, 7,81 mmol), y Xantphos (4,52 g, 7,81 mmol) en 1,4-Dioxano (300 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 95 °C durante una noche. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se disolvió el material resultante en DCM / agua, y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con DCM. Las capas orgánica combinadas se concentraron. La muestra cruda se purificó por cromatografía de fase normal Isco (330 g columna, 0% - 15 %, E / H) para producir 6-(terc-butiltio)-4-cloro-7-fluoroquinolina / 6-(terc-butiltio)-4-cloro-5-fluoroquinolina (~ 20,5 g) como un sólido amarillo que todavía contenía dba. MS:m/z: 270,0 [M+H]⁺. Esta muestra fue una mezcla de regioisómeros que se usó como tal para la siguiente etapa.

Etapa 5: 6-(terc-butilsulfonyl)-4-cloro-7-fluoroquinolina / 6-(terc-butilsulfonyl)-4-cloro-5-fluoroquinolina. Una mezcla de 6-(terc-butiltio)-4-cloro-7-fluoroquinolina y 6-(terc-butiltio)-4-cloro-5-fluoroquinolina (21,24 g, 79 mmol) y oxona (48,4 g, 79 mmol) en EtOAc (200 ml) y agua (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La LCMS mostró sulfóxido, así como sulfona. Se añadieron 15 g adicionales de Oxone y se agitó durante 3 horas; todavía había sulfóxido presente. Se añadieron 15 g más de Oxone y se agitó durante 3 horas más. todavía había sulfóxido presente. Se añadieron 5 g más de Oxone y se agitó durante la noche. Tenga en cuenta que cada vez que se añada más Oxone, también es necesario aumentar las cantidades de EtOAc y agua. Las cantidades finales de disolvente fueron ~ 500 ml de EtOAc y ~ 500 ml de agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se filtraron y se concentraron. Se dividió el material en 2 lotes para su purificación. Cada lote se purificó de la siguiente manera: La muestra cruda se purificó mediante cromatografía en fase normal de Isco (330 g de columna Gold, 0 % - 20 %, E / H). Esta purificación produjo la separación de los regioisómeros. Los dos lotes de productos purificados se volvieron a combinar. El pico 1 fue el producto de 6-(terc-butiltio)-4-cloro-7-fluoroquinolina (9,86 g) como un sólido blanco cremoso. RMN ¹H (ACETONITRILLO-*d*₃) δ ppm 8,96 (d, 1H), 8,77 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 1,41 (d, *J* = 1,0 Hz, 9H). MS:m/z: 302,0 [M+H]⁺. El pico 2 fue el producto 6-(terc-butilsulfonyl)-4-cloro-5-fluoroquinolina (1,71 g) como un polvo blanco. RMN ¹H (ACETONITRILLO-*d*₃) 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). MS:m/z: 302,0 [M+H]⁺.

Etapa 6: 6-(terc-butilsulfonyl)-*N*-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-7-fluoroquinolin-4-amina. Una mezcla de 6-(terc-butilsulfonyl)-4-cloro-7-fluoroquinolina (0,200 g, 0,663 mmol) y 3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-amina (0,110 g, 0,994 mmol) en EtOH (3 ml) containing 3 gotas (mediante una jeringa) dE IN ac. HCl se agitó a 75 °C durante una noche. Se enfrió y se pasó a través de un cartucho de carbonato de Biotage Si, aclarando con MeOH. Los lavados de MeOH se concentraron y la muestra cruda se purificó mediante cromatografía en fase normal Isco (12 g de columna Gold, 0 % - 10 %, MeOH / DCM). Todas las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para producir aproximadamente 300 mg de un sólido espumoso amarillo (> 100 %). Se disolvió en ACN y se sometió a ultrasonidos; se formó un precipitado blanco. Se colocó en Genevac (para centrifugar el material) y se eliminó el líquido. Se trituró el material resultante con Et₂O y se filtró, lavando el sólido con Et₂O adicional y hexanos. Se secó el sólido para producir 6-(terc-butilsulfonyl)-*N*-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-7-fluoroquinolin-4-amina en forma de un polvo blanco. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm 12,33 (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). MS:m/z: 377,0 [M+H]⁺.

Composiciones farmacéuticas

Ejemplo A

Los comprimidos se preparan utilizando procedimientos convencionales y se formulan de la siguiente manera:

Ingrediente	Cantidad por comprimido
Compuesto del Ejemplo 1	5 mg
Celulosa microcristalina	100 mg
Lactosa	100 mg

almidón glicolato sódico	30 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Total	237 mg

Ejemplo B

Las cápsulas se preparan utilizando procedimientos convencionales y se formulan de la siguiente manera:

Ingrediente	Cantidad por comprimido
Compuesto del Ejemplo 3	15 mg
Almidón seco	178 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Total	195 mg

Ensayo biológico:

Se desarrolló un ensayo de unión basado en polarización fluorescente para cuantificar la interacción de nuevos compuestos de prueba en el bolsillo de unión de ATP de RIPK2, por competición con un ligando competitivo ATP marcado de forma fluorescente. La RIPK2 de longitud completa marcada con FLAG His se purificó a partir de un sistema de expresión de Baculovirus y se usó a una concentración de ensayo final del doble del $K_{Dapparent}$. Un ligando marcado fluorescente 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)benzoico, preparado como se describe en el documento WO2011 / 120025), se usó a una concentración de ensayo final de 5 nM. Tanto la enzima como el ligando se prepararon en soluciones en HEPES 50 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM y CHAPS 1 mM. Los compuestos de ensayo se prepararon en DMSO al 100 % y se dispensaron 100 nl en pocillos individuales de una placa de múltiples pocillos. A continuación, se añadieron 5 ul de RIPK2 a los compuestos de ensayo a dos veces la concentración final del ensayo y se incubaron a temperatura ambiente durante 10 min. Tras la incubación, se añadieron 5 ul de la solución de ligando marcada fluorescente a cada reacción, al doble de la concentración final del ensayo, y se incubó a temperatura ambiente durante al menos 10 min. Finalmente, Las muestras se leyeron en un instrumento capaz de medir la polarización fluorescente. La inhibición del compuesto de prueba se expresó como porcentaje (%) de inhibición de los controles de ensayo internos.

Para experimentos de concentración / dosis respuesta, los datos normalizados se ajustaron y las pCl_{50} se determinaron utilizando técnicas convencionales. Las pCl_{50} se promedian para determinar un valor medio, para un mínimo de 2 experimentos.

<u>N.º de ejemplo</u>	<u>pCl_{50}</u>
1	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

Preparación de RIPK2 marcada con FLAG His:

El ADNc de RIPK2 (serina-treonina quinasa 2 que interactúa con el receptor) se adquirió de Invitrogen (Carlsbad, California, EE.UU., Identificación del clon: IOH6368, RIPK2-pENTR 221). La clonación de Gateway® LR se usó para recombinar de manera específica RIPK2 en sentido descendente a un FLAG-6H en N-terminal que se encuentra dentro del vector de destino pDEST8-FLAG-His6 de acuerdo con el protocolo descrito por Invitrogen. La transfección en células de insecto *Spodoptera frugiperda* (Sf9) se realizó utilizando Cellfectin® (Invitrogen), según el protocolo del fabricante.

Se cultivaron células Sf9 en Excell 420 (SAFC Biosciences, Lenexa, Kansas, EE.UU.; Andover, Hampshire Reino Unido) medios de crecimiento a 27 °C, 80 rpm en un matraz agitado hasta que tenga un volumen suficiente para inocular un biorreactor. Las células se cultivaron en un biorreactor de volumen de trabajo de 50 litros (Applikon, Foster City, California, EE.UU.; Schiedam, Países Bajos) a 27 °C, oxígeno disuelto al 30 % y una velocidad de agitación de 60-140 rpm hasta que se alcanzó el volumen requerido con una concentración celular de aproximadamente 3,7x10⁶ células / ml. Las células de insecto se infectaron con Baculovirus a una multiplicidad de infección (MOI) de 12,7. El cultivo se continuó durante una fase de expresión de 43 horas. Las células infectadas se

eliminaron de los medios de crecimiento mediante centrifugación a 2500 g utilizando una centrifuga continua Viafuge (Carr) a un caudal de 80 litros / hora. El sedimento celular se congeló inmediatamente y posteriormente se suministró para purificación.

Procedimiento de purificación I: Se volvieron a suspender $9,83 \times 10^{10}$ células de insecto en 1,4 l de tampón de lisis (Tris 50 mM (pH 8,0), NaCl 150 mM, NaF 0,5 mM, Triton X-100 al 0,1 %, 1 ml / litro de Protease Inhibitor Cocktail Set III (disponible de EMD Group; CalBiochem / Merck Biosciences, Gibbstown, Nueva Jersey, EE.UU.; Damstadt, Alemania) y se procesó mediante homogeneización sobre hielo. La suspensión se clarificó luego por centrifugación a 47,900 g durante 2 h, a 4 °C. El lisado se decantó del sedimento insoluble y se cargó a un caudal lineal de 16 cm / h en una columna de afinidad FLAG-M2 de 55 ml (2,6 x 10,4 cm) que se había preequilibrado con 10 volúmenes de columna de tampón A (Tris 50 mM) (pH 8,0), NaCl 150 mM, NaF 0,5 mM, 1 ml / litro de Protease Inhibitor Cocktail Set III). La columna se lavó luego con 15 volúmenes de columna de tampón A y se eluyó con 6 volúmenes de columna de tampón B (tampón A + 150 µg / ml péptido FLAG 3X) a un caudal lineal de 57 cm / h. Las fracciones identificadas por SDS-PAGE que contenían proteína de interés se dializaron para eliminar el péptido FLAG 3X de la preparación contra 5 L de Tampón A (que no contiene Protease Inhibitor Cocktail) durante la noche, utilizando tubos de diálisis SnakeSkin Pleated con un COPM de 10 kDa. El procedimiento de purificación produjo 11.3 mg de proteína total, con RIPK2 presente a una pureza del 40 % mediante escaneo de densitometría de gel, y la identidad confirmada por la huella dactilar del péptido. Las principales proteínas contaminantes en la preparación se identificaron como especies de RIPK2 degradadas de menor peso molecular.

Procedimiento de purificación II: Se congelaron 100 g de células (fermentación a escala de 10 litros), se descongelaron y se resuspendieron en 1 l de tampón de lisis (Tris HCl 50 mM pH 7,5, NaCl 250 mM, TCEP 0,1 mM, 3 ml de cóctel inhibidor de la proteasa) y se lisó mediante homogeneización a alta presión a 10.000 psi una vez (Avestin). La suspensión se clarificó luego por centrifugación a 35,000 g durante 45 minutos a 4 °C. El sobrenadante se recogió por centrifugación y se incubó con 5 ml de resina anti-FLAG-M2 que se equilibró previamente con tampón A (Tris HCl 50 mM, pH 7,5, NaCl 250 mM, TCEP 0,1 mM). Después de la unión de proteínas a 4 grados C durante 1 hora, la resina se compactó en dos columnas desechables de 25 ml. Cada columna se lavó con 25 ml de tampón A y se eluyó con 10 ml (tampón A + 200 µg / ml de péptido Flag). La mezcla de elución se concentró hasta 1 ml y se aplicó a una columna de tamaño Superdex 200 (16/60). Las fracciones que contenían RIPK2 de longitud completa se recogieron de acuerdo con los resultados del análisis SDS-PAGE. El procedimiento de purificación produjo 1,36 mg / l de proteína RIPK2 pura al 8 0% y la identidad se confirmó mediante la huella de la masa del péptido.

Ensayo biológico *in vivo*

La eficacia de los inhibidores de RIP2 también puede evaluarse *in vivo* en roedores. Se ha demostrado que la administración intraperitoneal (i.p.) o intravenosa (i.v.) de L18-MDP en ratones induce una respuesta inflamatoria a través de la activación de la vía de señalización NOD2 (Rosenweig, H. L., y col. 2008. Journal of Leukocyte Biology 84:529-536). El nivel de la respuesta inflamatoria en los ratones / ratas tratados con L18-MDP se monitoriza utilizando técnicas convencionales midiendo los aumentos en los niveles de citoquinas (IL8, TNFα, IL6 e IL-1β) en suero y / o líquido de lavado peritoneal y midiendo el influjo de neutrófilos en el espacio peritoneal (cuando se dosifica L18-MDP i.p.). La inhibición de la respuesta inflamatoria inducida por L18-MDP en roedores tratados se puede mostrar mediante una pre-dosificación oral de los compuestos seleccionados de la presente invención, después midiendo y comparando los niveles de citoquinas (IL8, TNFα, IL6 e IL-1β) en suero y / o fluido de lavado peritoneal y entrada de neutrófilos en el espacio peritoneal (cuando se dosifica L18-MDP i.p.) usando técnicas convencionales.

Por ejemplo, se administró previamente a las ratas por vía oral el compuesto del Ejemplo 3, a dosis de 0,02, 0,2 y 2 mg / kg (n = 8 ratas / grupo), seguido de una dosis de L18-MDP (50 µg / rata) 0,25 horas después de la dosificación previa con el compuesto. Los niveles de citoquinas IL8 en muestras de sangre total tomadas de ratas en este estudio se midieron utilizando una detección basada en anticuerpos (plataforma Meso-Scale Discovery). Los niveles de porcentaje de citoquinas IL8 se calcularon como los niveles relativos observados para las ratas tratadas con vehículo, y se representan en la Figura 3 como la media ± error estándar de la media (n = 8 ratas / grupo).

En otro ejemplo, se administró previamente a las ratas por vía oral el compuesto del Ejemplo 9, a dosis de 0,016, 0,16 y 1.6 mg / kg (n = 8 ratas / grupo), seguido de una dosis de L18-MDP (50 µg / rata) 0,25 horas después de la dosificación previa con el compuesto. Los niveles de citoquinas IL8 y los niveles porcentuales se calcularon como se ha descrito anteriormente y se muestran en la Figura 4 como la media ± error estándar de la media (n = 8 ratas / grupo).

Referencias: 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.

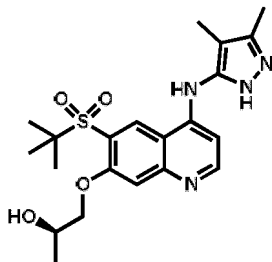
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es:

1-((6-(*tert*-butilsulfonyl)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi)propan-2-ol;
 1-((6-(*tert*-butilsulfonyl)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol; o
 6-(*tert*-butilsulfonyl)-N-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-7-(2-metoxietoxi)quinolin-4-amina,

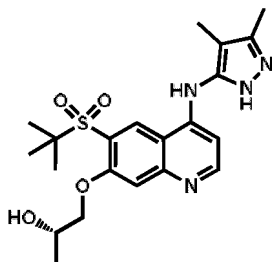
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 1-((6-(*tert*-butilsulfonyl)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol, que tiene la fórmula:



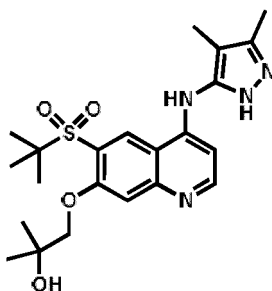
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 1-((6-(*tert*-butilsulfonyl)-4-((3,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il) amino)quinolin-7-il)oxi) propan-2-ol, que tiene la fórmula:



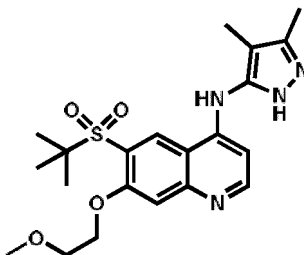
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

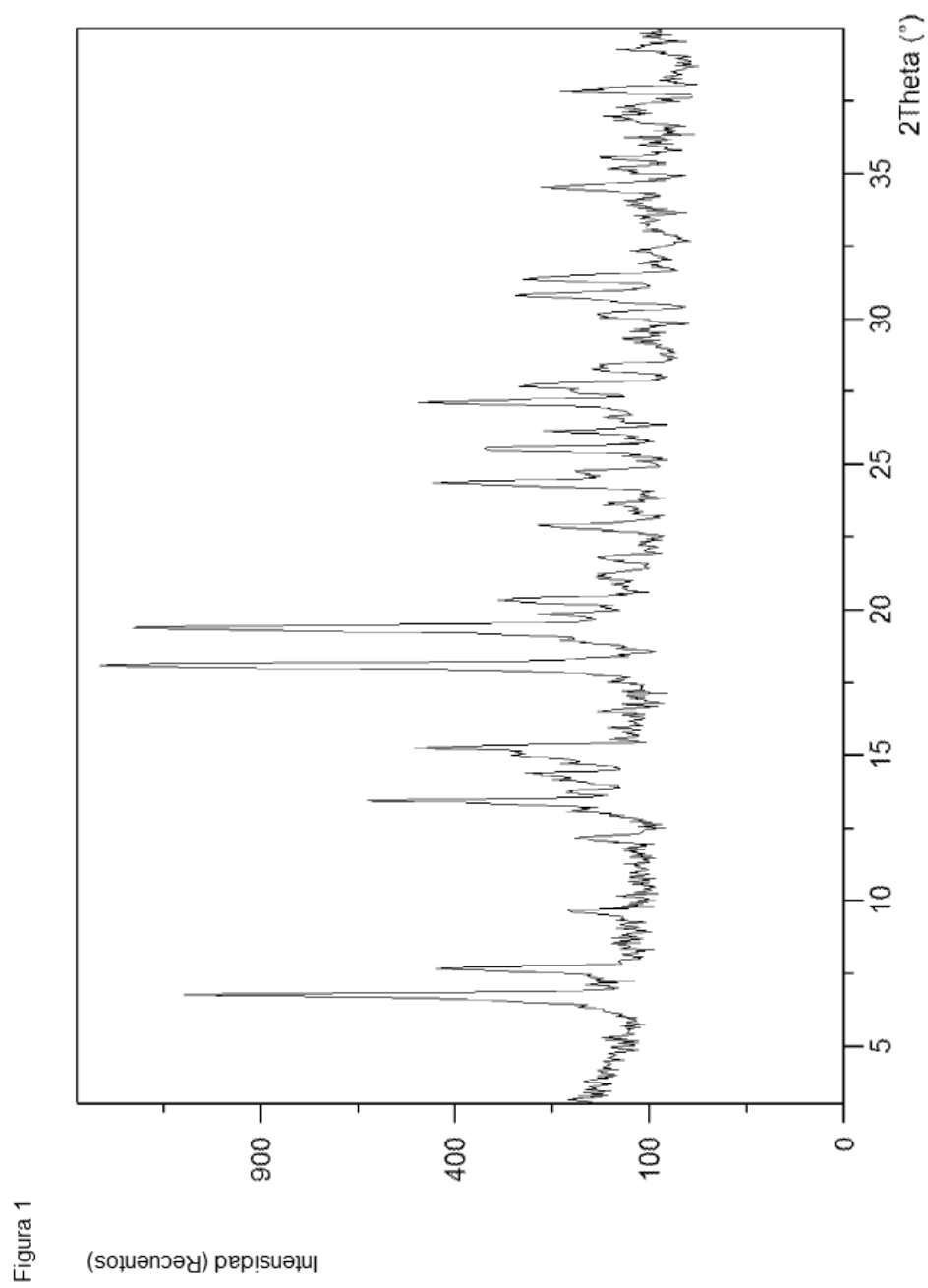
5 7. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para su uso en terapia.

8. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por RIP2 quinasa.

10 9. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la enfermedad se selecciona de uveítis, síndrome de fiebre asociado a la enzima convertidora de interleucina-1, dermatitis, lesión pulmonar aguda, diabetes mellitus tipo 2, artritis, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria de inicio temprano, enfermedad inflamatoria intestinal extraintestinal, prevención de la lesión por reperfusión isquémica en el trasplante de órganos sólidos, esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica,

15 hepatitis autoinmunitaria, asma, enfermedad del injerto contra el huésped, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome de Blau / sarcoidosis de inicio temprano, granulomatosis de Wegner y enfermedad pulmonar intersticial.

10. Un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la enfermedad es enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o síndrome de Blau.



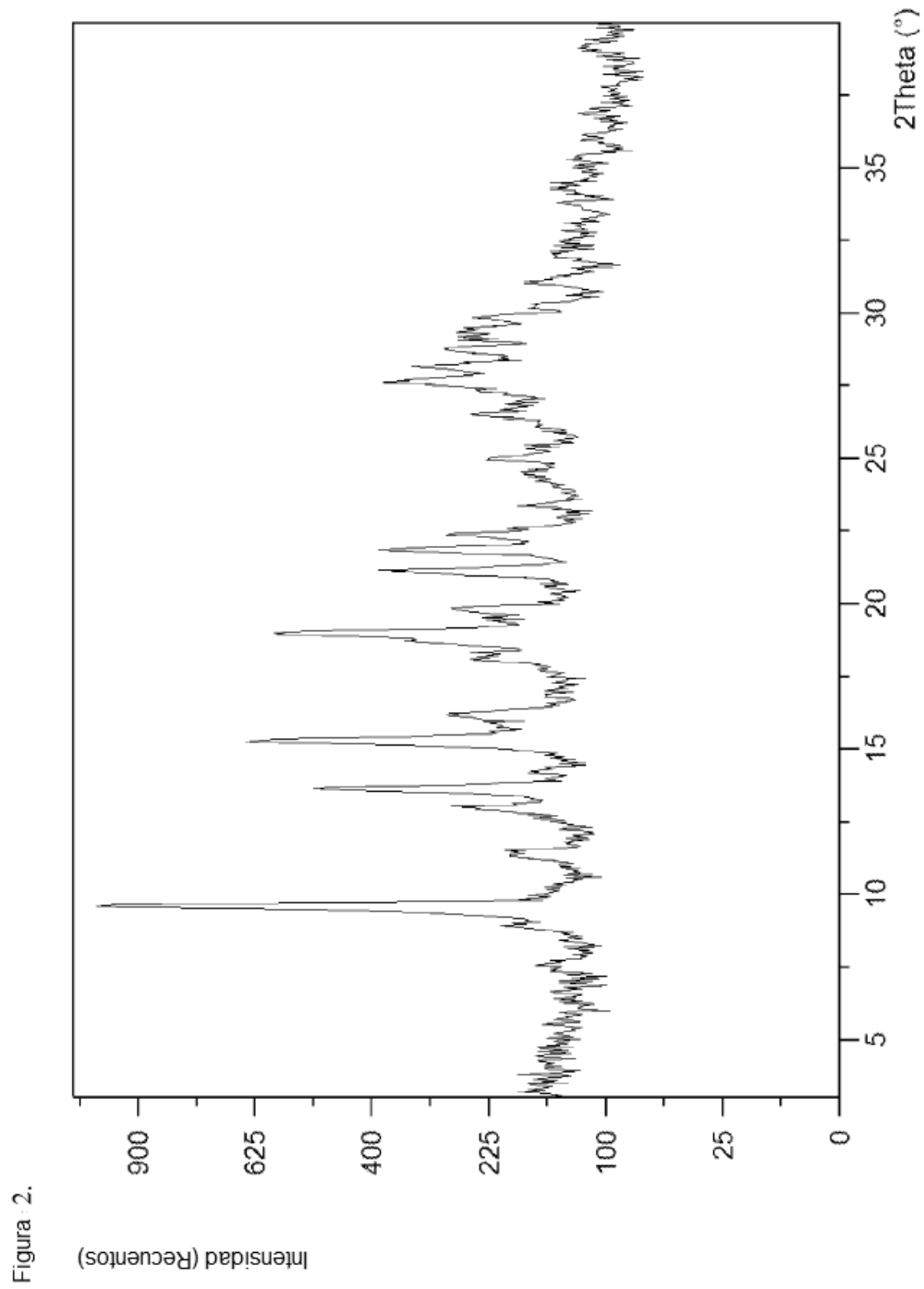


Figura 3

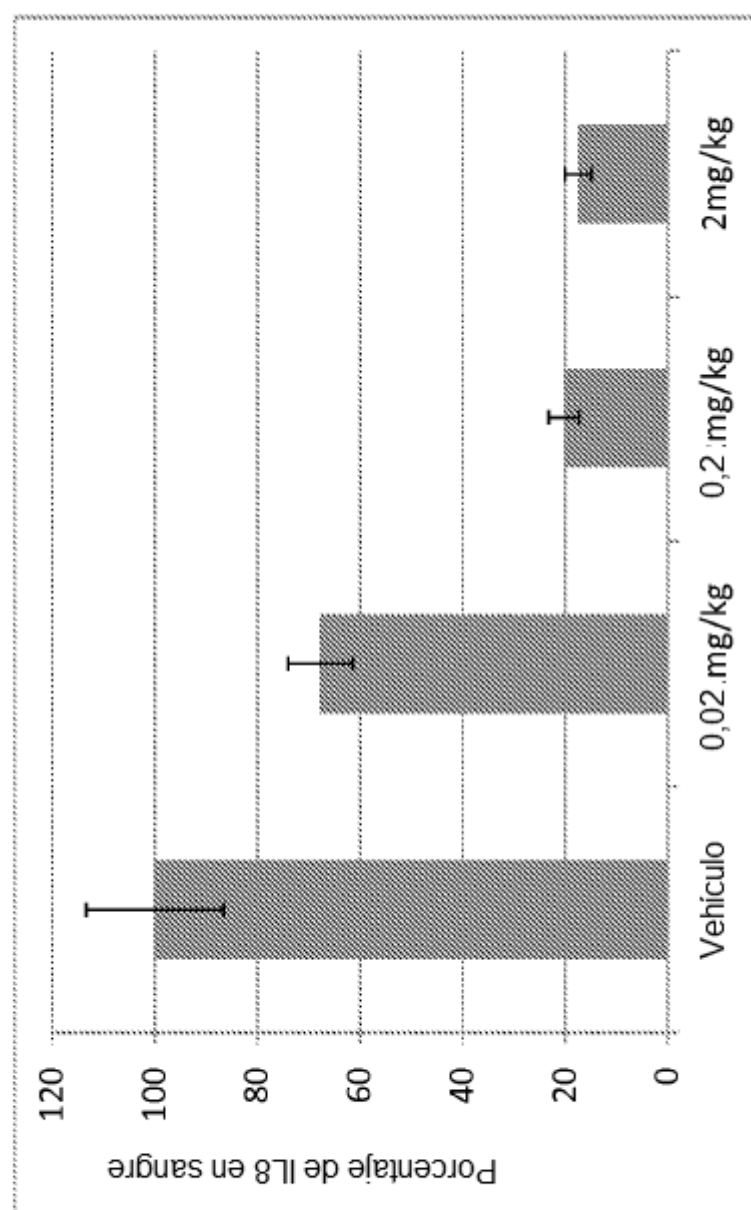


Figura 4

