

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 237**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/12** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2013 PCT/US2013/059619**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.03.2014 WO14043446**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2013 E 13837571 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2895174**

54 Título: **Profármacos del inhibidor de la quinasa amino quinazolina**

30 Prioridad:

**13.09.2012 US 201261700422 P**

**21.02.2013 US 201361767387 P**

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

**11.04.2018**

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.;  
HAILE, PAMELA, A.;  
MARQUIS, ROBERT, W., JR. y  
WANG, GREN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 663 237 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

Profármacos del inhibidor de la quinasa amino quinazolina

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

- 5 La presente invención se refiere a nuevos profármacos de una quinazolilamina que inhibe la RIP2 quinasa y a procedimientos de preparación y de uso. Específicamente, la presente invención se refiere a nuevos profármacos de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*tert*-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etanol.

**Antecedentes de la invención**

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

20 Después de la activación, RIP2 quinasa se asocia con NOD1 o NOD2 y parece funcionar principalmente como un andamio molecular para reunir a otras quinasas (TAK1, IKK $\alpha/\beta/\gamma$ ) implicadas en NF- $\kappa$ B y activación de proteína quinasa activada por mitógeno ((2006) Nature Reviews Immunology 6, 9-20). RIP2 quinasa se somete a 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- $\kappa$ B mediada por NOD1/2. La RIP2 quinasa también se somete a autofosforilación en serina-176, y posiblemente en otros residuos ((2006) Cellular Signalling 18, 2223-2229). Estudios que usan mutantes muertos de quinasa (K47A) e inhibidores no selectivos de moléculas pequeñas han demostrado que la actividad de RIP2 quinasa es importante para regular la estabilidad de expresión y señalización de quinasa de RIP2 ((2007) Biochem J404, 179-190 and (2009) J. Biol. Chem. 284, 19183-19188).

30 La desregulación 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 el síndrome de Blau, sarcoidosis de inicio temprano, 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; and (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) Experimental Dermatology 17, 1057-1058; (2008) British Medical Bulletin 87, 17-30; (2009) Inflammatory Bowel Diseases 15, 1145 - 1154 and (2009) Microbes and Infection 11, 912-918). Las mutaciones en NOD1 se han asociado con ((2005) Hum. Mol. Genet. 14, 935-941) and early-onset and extraintestinal inflammatory bowel disease ((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, TALES como la sarcoidosis ((2009) Journal of Clinical Immunology 29, 78-89 and (2006) Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases 23, 23-29) y Granulomatosis de Wegner ((2009) Diagnostic Pathology 4, 23).

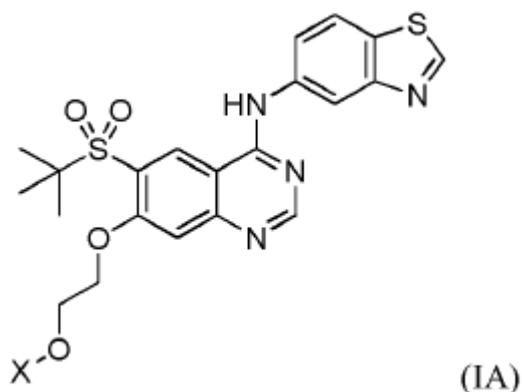
45 Un inhibidor potente, selectivo, de molécula pequeña de la actividad de RIP2 quinasa bloquearía la señalización proinflamatoria dependiente de RIP2 y de ese modo proporcionaría un beneficio terapéutico en enfermedades autoinflamatorias caracterizadas por una actividad de RIP2 quinasa aumentada y/o desregulada. La Solicitud de Patente Internacional PCT/US2012/051247 (WO2013/025958) divulga una serie de compuestos de quinazolilamina que están indicados como inhibidores de RIP2 quinasa. Se divulga específicamente en esa solicitud el 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*tert*-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etanol. El documento WO01/21596 divulga ciertos derivados de quinazolina para el tratamiento de enfermedades proliferativas que incluyen cáncer.

55 Como se conoce en la técnica, la biodisponibilidad de los compuestos dentro de una clase estructural es difícil de predecir. A menudo modificaciones estructurales relativamente menores tienen un gran impacto en la absorción de un compuesto, sus concentraciones en el nivel de sangre y/o su vida media. Como consecuencia, los compuestos estructuralmente relacionados que tienen una potencia in vitro muy buena pueden variar en efectividad terapéutica. La viabilidad de un agente medicinal putativo se puede atenuar por una biodisponibilidad oral deficiente.

- 5 Los profármacos son derivados bioreversibles de moléculas de fármacos que experimentan una transformación enzimática y/o química in vivo para liberar el fármaco original activo, que puede ejercer el efecto farmacológico deseado. Tanto en el descubrimiento como en el desarrollo de fármacos, los profármacos se han convertido en una herramienta establecida para mejorar las propiedades fisicoquímicas, biofarmacéuticas o farmacocinéticas de los agentes farmacológicamente activos. En ciertos casos, la identificación de un profármaco apropiado puede ser necesaria para obtener un agente terapéutico eficaz administrado por vía oral.

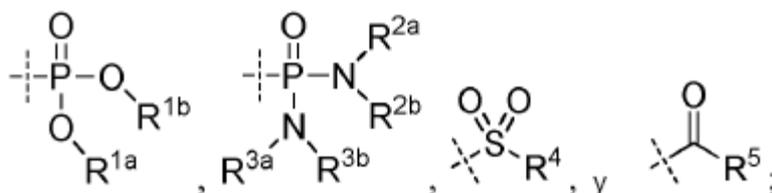
### Sumario de la invención

Se divulgan compuestos de quinazolilamina según la fórmula (IA):



- 10 en la que:

X se selecciona del grupo que consiste en:



$R^{1a}$  y  $R^{1b}$  son cada uno independientemente H, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o  $-CH_2OCO_2$  alquilo ( $C_1-C_4$ );

o  $R^{1a}$  y  $R^{1b}$  juntos representan  $-(CH_2)_2-$  o  $-(CH_2)_3-$ ;

- 15  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son cada uno independientemente H o alquilo ( $C_1-C_4$ ), en el que dicho alquilo ( $C_1-C_4$ ) está opcionalmente sustituido con  $-CO_2$  alquilo ( $C_1-C_4$ );

o  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  juntos representan  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$ ,  $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_2NH(CH_2)_2-$ , o  $-(CH_2)_2N(CH_3)(CH_2)_2-$ ;

o  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  juntos representan  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$ ,  $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_2NH(CH_2)_2-$ , o  $-(CH_2)_2N(CH_3)(CH_2)_2-$ ;

o  $R^{2b}$  y  $R^{3b}$  juntos representan  $-(CH_2)_2-$  o  $-(CH_2)_3-$ ;

- 20  $R^4$  es  $-OH$  o  $-NH_2$ ;

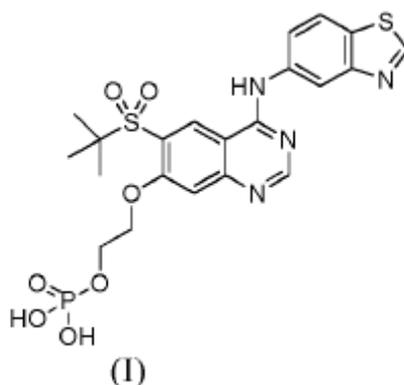
$R^5$  es alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-O$  alquilo ( $C_1-C_4$ ),  $-NR^6R^7$ , o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho alquilo ( $C_1-C_6$ ) está sustituido por  $-OH$ ,  $-OP(=O)(OH)_2$ ,  $-NH_2$  o  $-NHCO$  alquilo ( $C_1-C_4$ ), en los que el grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ) de dicho  $-NHCO$  alquilo ( $C_1-C_4$ ) está opcionalmente sustituido con  $-NH_2$ , y en el que dicho heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido, una o dos veces independientemente, con alquilo ( $C_1-C_4$ ), oxo o un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros adicional;

- 25

y  $R^6$  y  $R^7$  son cada uno independientemente H o alquilo ( $C_1-C_4$ );

o una sal de los mismos.

La invención se refiere a un compuesto que es dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo, de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo.

Los compuestos según la fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos, se administran a un huésped, se convierten en un inhibidor de la RIP2 quinasa. Esta invención se dirige particularmente a compuestos de quinazolilamina según la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato de los mismos, que, tras la administración a un huésped, se convierten en un inhibidor de la RIP2 quinasa.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención también se refiere a un procedimiento de inhibición de la RIP2 quinasa, procedimiento que comprende administrar a un huésped un compuesto según la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención divulga además un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por RIP2 quinasa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente (un humano u otro mamífero, en particular, un humano) que lo necesita. Los ejemplos de enfermedades o trastornos mediados por RIP2 quinasa incluyen uveítis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad intestinal inflamatoria de inicio temprano y extraintestinal y trastornos granulomatosos, tales como sarcoidosis, síndrome de Blau, sarcoidosis de inicio temprano y granulomatosis de Wegner.

La presente invención se dirige además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Particularmente, esta invención se dirige a una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por RIP2 quinasa, donde la composición comprende un compuesto según la fórmula (I), o 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 en polvo (PXRD) de una forma cristalina de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo de calcio (I) trihidrato.

La figura 2 es un patrón PXRD de una forma cristalina de clorhidrato de dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo monohidrato.

La figura 3 muestra la respuesta de citoquina combinada en muestras de sangre completa de rata obtenidas después de la dosificación previa de ratas con el compuesto 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etanol, o prednisolona, seguido de dosificación con L18-MDP.

La figura 4 muestra el perfil sanguíneo de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etanol después de la administración oral de dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo en rata, perro y minicerdo.

#### Descripción detallada de la invención

Las definiciones alternativas para los diversos grupos y grupos sustituyentes de fórmula (I) proporcionados a lo largo de la memoria descriptiva pretenden describir particularmente cada especie de compuesto descrita en este documento, individualmente, así como también grupos de una o más especies compuestas. El ámbito de esta invención incluye cualquier combinación de estas definiciones de grupo y grupo sustituyente. Los compuestos de la invención son solo aquellos que se consideran "químicamente estables" como apreciarán los expertos en la técnica.

Además, los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de esta invención, dependiendo de la sustitución adicional, pueden existir en otras formas tautoméricas. Todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en este documento pretenden estar abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Se debe entender que

cualquier referencia a un compuesto nombrado de esta invención pretende abarcar todos los tautómeros del compuesto nombrado y cualquier mezcla de tautómeros del compuesto nombrado.

Como se usa en este documento, el término "alquilo" representa una unidad estructural hidrocarburo saturado, 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 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a un grupo o unidad estructural alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

"Heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros" representa un grupo o unidad estructural que comprende un radical monocíclico no aromático, que es saturado o parcialmente insaturado, que contiene de 5 a 6 átomos en el anillo, que incluye de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidilo (o pirrolidinilo), piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahydro-2H-1,4-tiazinilo, tetrahydrofurilo (o tetrahydrofuranilo), dihydrofurilo, oxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, tetrahydropiranilo, dihydropiranilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatilanilo, 1,3-oxatianilo y 1,3-ditianilo.

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

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

Se debe entender que el término heterocicloalquilo pretende abarcar grupos heterocíclicos estables donde un heteroátomo de nitrógeno en el anillo está opcionalmente oxidado (por ejemplo, grupos heterocíclicos que contienen un N-óxido) o donde un heteroátomo de azufre en el anillo está opcionalmente oxidado (por ejemplo, grupos heterocíclicos que contienen sulfonas o unidades estructurales sulfóxido, tales como tetrahydrotienil-1-óxido (un tetrahydrotienil sulfóxido) o tetrahydrotienil-1, -dióxido (una tetrahydrotienilsulfona)).

"Oxo" representa una unidad estructural de oxígeno doblemente unido; por ejemplo, si se une directamente a un átomo de carbono forma una unidad estructural carbonilo (C = O).

Como se usa en este documento, los términos "compuesto(s) de la invención" o "compuesto(s) de esta invención" significan un compuesto de fórmula (I), como se definió anteriormente, en cualquier forma, esto es, cualquier sal o forma no sal (por ejemplo, como una forma de ácido o base libre, o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) y cualquier forma física de la misma (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 de solvatos, que incluyen formas de hidratos (por ejemplo, mono-, di-, tri- y hemi-hidratos)), y mezclas de diversas formas (diversos hidratos de una forma de sal).

Como se usa en este documento, el término "opcionalmente sustituido" indica que un grupo (tal como un grupo alquilo o heterocicloalquilo) o un anillo o unidad estructural puede estar no sustituido, o el grupo, anillo o unidad estructural puede estar sustituido con uno o más sustituyente(s) como se define. En el caso en el que los grupos se pueden seleccionar de una serie de grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes.

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

Además, los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de esta invención, dependiendo de la sustitución adicional, pueden existir en otras formas tautoméricas. Todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en este documento pretenden estar abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Se debe entender que cualquier referencia a un compuesto nombrado de esta invención pretende abarcar todos los tautómeros del compuesto nombrado y cualquier mezcla de tautómeros del compuesto nombrado.

Los compuestos representativos de esta invención incluyen:

Dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, los compuestos representativos de esta invención incluyen los compuestos de los ejemplos 1-4, específicamente:

Dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo,

Fosfato disódico de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo,

2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo de calcio (I) trihidrato,

Clorhidrato de dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo monohidrato,

5 En otra realización, los compuestos representativos de esta invención incluyen:

Dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo,

Fosfato disódico de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo, y

(

10 Se apreciará que la presente invención cubre los compuestos de fórmula (I) como la base libre o ácido libre y como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en forma de una base libre o ácido libre. En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Se apreciará adicionalmente que los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos pueden existir hidratados a partir de, tales como el monohidrato o el trihidrato.

15 En una realización, el compuesto de la invención es dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo como el ácido libre. En otra realización, se divulga el compuesto dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo o una sal del mismo. En otra realización, el compuesto de la invención es dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el compuesto de la invención es dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo o un hidrato del mismo. En otra realización, el compuesto de la invención es una sal farmacéuticamente aceptable de dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo o un hidrato del mismo. En otra realización más, el compuesto de la invención es una sal de sodio, calcio o clorhidrato de dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo, o un hidrato del mismo.

25 En una realización específica, el compuesto de la invención es fosfato disódico de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo.

30 En otra realización específica, el compuesto de la invención es 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo de calcio (I) trihidrato. En una realización específica adicional, el compuesto de la invención es 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo de calcio (I) trihidrato que tiene el PXRD de la figura 1.

35 En otra realización específica más, el compuesto de la invención es clorhidrato de dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo monohidrato. En otra realización específica más, el compuesto de la invención es clorhidrato de dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo monohidrato que tiene el PXRD de la figura 2.

40 En otra realización, se divulga el (S)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etil-2-amino-3-metilbutanoato como base libre. En otra realización, el compuesto de la invención es (S)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etil-2-amino-3-metilbutanoato o una sal del mismo. En otra realización, el compuesto de la invención es (S)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etil-2-amino-3-metilbutanoato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En otra realización, se divulga el (R)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etil-2-amino-3-metilbutanoato como base libre. En otra realización, el compuesto de la invención es (R)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etil-2-amino-3-metilbutanoato o una sal del mismo. En otra realización, el compuesto de la invención es (R)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etil-2-amino-3-metilbutanoato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En una realización adicional, se divulga el compuesto (2S,3S)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etil-2-amino-3-metilpentanoato como la base libre. En una realización adicional, el compuesto de la invención es (2S,3S)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etil-2-amino-3-metilpentanoato o una sal del mismo. En una realización adicional, el compuesto de la invención es (2S,3S)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etil-2-amino-3-metilpentanoato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con lo anterior, un compuesto de la invención incluye un compuesto de fórmula (I), particularmente los compuestos específicos descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Específicamente, un compuesto de la invención incluye un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, o un hidrato de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) y particularmente los compuestos específicos descritos en este documento. En una realización, se divulga un procedimiento de inhibición de la RIP2 quinasa que comprende administrar a un huésped un compuesto de la invención. En otra realización, la invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por RIP2 quinasa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un ser humano que lo necesite.

Esta invención divulga un procedimiento de tratamiento de 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. Se divulga un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la inhibición de RIP2 quinasa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un ser humano que lo necesite.

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

Los compuestos según la fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos (también denominados centros quirales) y, por lo tanto, pueden existir como enantiómeros, diastereómeros u otras formas estereoisoméricas individuales, o como mezclas de los mismos. Cuando la estereoquímica de un centro quiral presente en un compuesto de esta invención (por ejemplo, nombre del compuesto) o en cualquier estructura química ilustrada en este documento no se especifica, el compuesto, nombre del compuesto o estructura pretende abarcar todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas de los mismos. De este modo, los compuestos según la fórmula (I) que contienen uno o más centros quirales pueden estar presentes como mezclas racémicas, mezclas enantioméricamente enriquecidas o como estereoisómeros individuales enantioméricamente puros.

Los estereoisómeros individuales de un compuesto según la fórmula (I) que contienen uno o más centros asimétricos se pueden resolver mediante procedimientos conocidos para los expertos en la técnica. Por ejemplo, tal resolución se puede llevar a cabo (1) mediante la formación de sales diastereoisoméricas, complejos u otros derivados; (2) mediante reacción selectiva con un reactivo específico de estereoisómero, por ejemplo, mediante oxidación o reducción enzimática; o (3) mediante cromatografía de gas líquido o líquida en un entorno quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un solvente 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 anteriormente, se requiere una etapa adicional para liberar la forma deseada. Alternativamente, los estereoisómeros específicos se pueden sintetizar mediante síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o solventes, o convirtiendo un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica.

Se debe entender que puede existir una forma sólida de un compuesto de la invención en formas cristalinas, formas no cristalinas o una mezcla de las mismas. Tales formas cristalinas también pueden exhibir polimorfismo (esto es, la capacidad de presentarse en diferentes formas cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas son por lo general conocidas como "polimorfos". Los polimorfos tienen la misma composición química, pero difieren en el empaque, disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener diferentes propiedades físicas tales como la forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos por lo general exhiben diferentes puntos de fusión, espectros IR y patrones de difracción de rayos X en polvo, que se pueden usar para la identificación. Un experto en la técnica apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones usadas para cristalizar/recristalizar el compuesto.

Cuando un compuesto de la invención es una base (contiene una unidad estructural básica), se puede preparar una forma de sal deseada mediante cualquier procedimiento apropiado conocido en la técnica, incluido 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 piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, o con un ácido alfa-hidroxi, 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 apropiadas incluyen acetato, p-aminobenzoato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bismetilenalcalilato, 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, hidromelonato, hidrosuccinato, hidroxinaftoato, isetionato, itaconato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, maleato de monopotasio, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, oxaloacetato, pamoato

(embonato), palmato, palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, piruvato, poligalacturonato, propionato, sacarato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietioduro, trifluoroacetato y valerato.

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

10 Si se aísla un compuesto básico de la invención como una sal, la correspondiente forma de base libre de ese compuesto se puede preparar mediante cualquier procedimiento apropiado conocido en la técnica, incluido el tratamiento de la sal con una base inorgánica u orgánica, adecuadamente una base inorgánica u orgánica que tiene un  $pK_a$  mayor que la forma de base libre del compuesto.

15 Cuando un compuesto de la invención es un ácido (contiene una unidad estructural ácido), se puede preparar una sal deseada mediante cualquier procedimiento apropiado conocido en la técnica, que incluye el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo o similares. Ejemplos ilustrativos de sales apropiadas 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, dicitlohexilamina, etanolamina, piperidina, morfolina y piperazina, así como sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

20 Debido a su uso potencial en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) son preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables apropiadas incluyen sales de adición de ácido o base, tales como las descritas por Berge, Bighley and Monkhouse J.Pharm.Sci (1977) 66, pp 1-19 and "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, 2nd Revised Edition," P.H. Stahl and C.G. Wermuth (eds.), Wiley, Hoboken, NJ, US (2011). El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que están, dentro del alcance del buen juicio médico, apropiados para el 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.

25 Las "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)" se refieren a un compuesto que es apropiado para uso farmacéutico. Las formas de sales y solvatos (por ejemplo, hidratos e hidratos de sales) de los compuestos de fórmula (I) que son apropiados para uso en medicina son aquellos en los que el contraión o solvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales y solvatos que tienen contraiones no farmacéuticamente aceptables o solventes asociados están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para uso como intermedios en la preparación de otros compuestos de la invención y sus sales y solvatos.

35 Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen acetato, adipato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, alcanfor, alcanfor-sulfonato (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, glicerofosforado, 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 (por ejemplo, una sal de monoclorhidrato o diclorhidrato). Las sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, trifluoroacetato, se puede usar, por ejemplo, en el aislamiento de un compuesto de fórmula (I), y se incluyen dentro del alcance de esta invención.

50 Ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, sales de zinc, trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, dicitlohexilamina, 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. En una realización, la sal de adición de base farmacéuticamente aceptable es sodio o calcio. En otra realización, la sal de adición de base farmacéuticamente aceptable es sodio. En otra realización, la sal de adición de base farmacéuticamente aceptable es calcio.

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

Los compuestos de la invención que tienen una unidad estructural tanto básica como ácida pueden estar en la forma de zwitteriones, sal de adición de ácido de la unidad estructural básica o sales básicas de la unidad estructural ácida.

5 Esta invención también proporciona la conversión de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención en otra sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención.

Si se aísla un compuesto básico de la invención como una sal, la correspondiente forma de ácido libre o de base libre de ese compuesto se puede preparar mediante cualquier procedimiento apropiado conocido en la técnica.

10 Para solvatos de los compuestos de fórmula (I), que incluyen solvatos de sales de los compuestos de fórmula (I), que están en forma cristalina, el experto en la técnica apreciará que se pueden formar solvatos farmacéuticamente aceptables en los que se incorporan moléculas de solvente en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar solventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y EtOAc, o pueden implicar agua como el solvente que se incorpora en la red cristalina. Los solvatos en los que el agua es el solvente que se incorpora en la red cristalina se denominan por lo general "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos  
15 estos solvatos, particularmente hidratos, por ejemplo, el monohidrato o trihidrato. De acuerdo con lo anterior, un compuesto de esta invención incluye un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, un hidrato de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) y particularmente incluye cada compuesto descrito en los ejemplos. De este modo, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un solvato, particularmente como  
20 un hidrato, tal como un monohidrato o trihidrato.

Debido a que los compuestos de fórmula (I) están destinados a su uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno de ellos se proporciona preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos 60 % de pureza, más adecuadamente al menos 75 % de pureza y preferiblemente al menos 85 %  
25 %, especialmente al menos 98 % de pureza ( % están en una base de peso en peso). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden usar para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas.

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

Los compuestos de esta invención pueden ser particularmente útiles en el tratamiento de uveítis, fiebre ICE, síndrome de Blau, sarcoidosis de inicio temprano, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, granulomatosis de Wegener y sarcoidosis.

También se divulga un procedimiento de tratamiento de la uveítis que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano que lo necesite.

45 También se divulga un procedimiento de tratamiento del síndrome de fiebre asociada a la enzima convertidora de interleucina-1 que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano que lo necesite.

También se divulga un procedimiento de tratamiento del síndrome de Blau que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano que lo necesite.

50 También se divulga un procedimiento de tratamiento de la sarcoidosis de inicio temprano que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano que lo necesite.

55 También se divulga un procedimiento de tratamiento de la colitis ulcerosa que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano que lo necesite.

También se divulga un procedimiento de tratamiento de la enfermedad de Crohn que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano que lo necesite.

5 También se divulga un procedimiento de tratamiento de la granulomatosis de Wegner que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano que lo necesite. También se divulga también un procedimiento de tratamiento de la sarcoidosis que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un ser humano que lo necesita.

10 El tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por RIP2 quinasas, o más ampliamente, el tratamiento de enfermedades inmunomediadas que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes, prevención del rechazo de trasplantes y similares, se puede lograr usando un compuesto de esta invención como una monoterapia, o en terapia de combinación dual o múltiple, particularmente para el tratamiento de casos refractarios, tales como en combinación con otros agentes antiinflamatorios y/o anti-TNF, que se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces como se conoce en la técnica

15 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Las terapias de combinación según la presente invención comprenden de este modo la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uso de al menos otro agente terapéuticamente activo. Preferiblemente, las terapias de combinación según la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos otro agente terapéuticamente activo. El(los) compuesto(s) de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y el(los) otro(s) agente(s) terapéuticamente activo(s) se pueden administrar juntos en una única composición farmacéutica o por separado y, cuando se administra por separado, puede ocurrir simultánea o secuencialmente en cualquier orden. Las cantidades de los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los otros agentes terapéuticamente activos y las temporizaciones relativas de administración se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado. De este modo, 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 de otros agentes terapéuticamente activos.

20 De este modo, 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, según la invención, se pueden usar en combinación con o incluir uno o más agentes terapéuticos diferentes, por ejemplo, un agente antiinflamatorio y/o un agente anti-TNF.

25 Los compuestos de esta invención se pueden administrar en combinación con corticosteroides y/o agentes anti-TNF para tratar el síndrome Blau, sarcoidosis de inicio temprano; 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.

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

35 Esta invención proporciona un compuesto de la invención para uso en terapia. Esta invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia. Específicamente, esta invención proporciona los compuestos descritos en este documento para uso en terapia.

40 En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la inhibición de la RIP2 quinasa. En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la inhibición de la RIP2 quinasa. Específicamente, esta invención proporciona los compuestos descritos en este documento para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la inhibición de la RIP2 quinasa. En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de uveítis, síndrome de fiebre asociada 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 intestinal inflamatoria extraintestinal, prevención de lesión por isquemia-reperusión en trasplante de

5 órgano sólido, esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmune, asma, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome de Blau/sarcoidosis de inicio temprano, granulomatosis de Wegner o enfermedad pulmonar intersticial. En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la uveítis. En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de

10 fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del síndrome de fiebre asociada a la enzima convertidora de interleuquina-1. En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del síndrome de Blau. En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la sarcoidosis de inicio temprano. En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el

15 tratamiento de la colitis ulcerosa. En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria de inicio temprano. En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria extraintestinal. En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el

20 tratamiento de la Granulomatosis de Wegner. En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la sarcoidosis.

25 Esta invención proporciona específicamente el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como una sustancia terapéutica activa en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por RK2 quinasa, por ejemplo, las enfermedades y trastornos recitados en este documento. Más específicamente, esta invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la inhibición de la RIP2 quinasa. Esta invención proporciona específicamente el uso de los compuestos descritos en este documento para el

30 tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la inhibición de RIP2 quinasa. De acuerdo con lo anterior, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como una sustancia terapéutica activa en el tratamiento de un ser humano que lo necesita con una enfermedad mediada por la inhibición de la RIP2 quinasa.

35 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 uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por RIP2 quinasa, por ejemplo, las enfermedades y trastornos enumerados en este documento. Más específicamente, esta 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

40 inhibición de la RIP2 quinasa. De acuerdo con lo anterior, 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 uso en el tratamiento de un ser humano que lo necesita con una enfermedad o trastorno mediado por la inhibición de RIP2 quinasa. En una realización, esta invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de uveítis, síndrome de fiebre asociada 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 intestinal inflamatoria extraintestinal, prevención de lesión por isquemia-reperusión en trasplante de órgano sólido, esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmune, asma, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome de Blau/sarcoidosis precoz, granulomatosis de Wegner o enfermedad pulmonar intersticial. En otra realización, esta invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de uveítis. En otra realización, esta invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el

45 tratamiento del síndrome de fiebre asociada a la enzima convertidora de interleuquina-1. En otra realización, esta invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la sarcoidosis de inicio temprano. En otra realización, esta invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el

50 tratamiento de la colitis ulcerosa. En otra realización, esta invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el

55 tratamiento de la enfermedad de Crohn. En otra realización, esta invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el

60 tratamiento de la Granulomatosis de Wegner. En otra realización, esta invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento

para uso en el tratamiento de la sarcoidosis. En otra realización, esta invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria de inicio temprano. En otra realización, esta invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria extraintestinal. En una realización adicional, esta invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del síndrome de Blau.

Se pretende que una "cantidad efectiva" terapéuticamente signifique la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente que necesita dicho tratamiento, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define en este documento. De este modo, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o hidrato del mismo, es una cantidad de un agente inventivo que, cuando se administra a un ser humano que lo necesita, es suficiente para modular o inhibir la actividad de RIP2 quinasa de modo que se reduzca, alivie o prevenga una enfermedad que está mediada por esa actividad. La cantidad de un compuesto dado que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular (por ejemplo, la potencia ( $pIC_{50}$ ), eficacia ( $EC_{50}$ ) y la vida media biológica del compuesto particular), enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, edad, tamaño y peso) del paciente que necesita tratamiento, pero que sin embargo puede ser determinado rutinariamente por un experto en la técnica. Asimismo, la duración del tratamiento y el período de tiempo de administración (período de tiempo entre las dosificaciones y el momento de las dosificaciones, por ejemplo, antes/con/después de las comidas) del compuesto variará de acuerdo con la identidad del mamífero que necesita tratamiento (por ejemplo, peso), el compuesto particular y sus propiedades (por ejemplo, características farmacéuticas), enfermedad o trastorno y su gravedad y la composición y el procedimiento específicos que se usan, pero que pueden ser determinados por un experto en la técnica.

"Que trata" 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 esta invención de cualquier manera convencionalmente aceptable, por ejemplo, para prevención, retraso, profilaxis, terapia o cura de una enfermedad o trastorno mediado. Las enfermedades y trastornos específicos que pueden ser particularmente susceptibles al tratamiento usando un compuesto de esta invención se divulgan en este documento.

Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier vía de administración apropiada, que incluye tanto la administración sistémica como la administración tópica. La administración sistémica incluye administración oral, administración parenteral, administración transdérmica, administración rectal y administración por inhalación. La administración parenteral se refiere a las vías de administración que no sean enteral, transdérmica o por inhalación, y por lo general es por inyección o infusión. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. La inhalación se refiere a la administración en los pulmones del paciente ya sea que se inhale por la boca o a través de los conductos nasales. La administración tópica incluye la aplicación a la piel.

Los compuestos de la invención se pueden administrar una vez o de acuerdo con un régimen de dosificación en el que se administran un número de 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 logre el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación apropiados para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como absorción, distribución y vida media, que pueden ser determinadas por un experto en la técnica. Además, los regímenes de dosificación apropiados, que incluyen la duración de la administración de tales regímenes, para un compuesto de la invención dependen de la enfermedad o trastorno que se trata, la gravedad de la enfermedad o trastorno que se trata, la edad y el estado físico del paciente que se está tratando, el historial médico del paciente que se va a tratar, la naturaleza de la terapia concurrente, el efecto terapéutico deseado y factores similares dentro del conocimiento y experiencia del experto en la técnica. Los expertos en la técnica entenderán que los regímenes de dosificación apropiados pueden requerir un ajuste dada la respuesta de un paciente individual al régimen de dosificación o con el tiempo a medida que el paciente individual necesita cambiar.

Para uso en terapia, los compuestos de la invención se formularán normalmente, pero no necesariamente, en una composición farmacéutica antes de la administración a un paciente. De acuerdo con lo anterior, la invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo como el ácido libre y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende dihidrogenofosfato de 2-((4-

(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)etilo o un hidrato del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)etilo o un hidrato del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 En otra realización más, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de sodio, calcio o clorhidrato dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)etilo, o un hidrato del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 En una realización específica, se proporciona una composición farmacéutica que comprende fosfato disódico de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)etilo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 En otra realización específica, se proporciona una composición farmacéutica que comprende 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)etilo de calcio (I) trihidrato y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización específica adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)etilo de calcio (I) trihidrato que tiene el PXRD de la figura 1 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 En otra realización específica más, se proporciona una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)etilo monohidrato y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La otra realización específica más, se proporciona una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)etilo monohidrato que tiene el PXRD de la figura 2 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 En otra realización, se divulga una composición farmacéutica que comprende (S)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)etil-2-amino-3-metilbutanoato como la base libre y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización se divulga una composición farmacéutica que comprende (S)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)etil-2-amino-3-metilbutanoato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 En otra realización, se divulga una composición farmacéutica que comprende (R)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)etil-2-amino-3-metilbutanoato como la base libre y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otra realización se divulga una composición farmacéutica que comprende (R)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)etil-2-amino-3-metilbutanoato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 En una realización adicional se divulga una composición farmacéutica que comprende (2S,3S)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)etil-2-amino-3-metilpentanoato como la base libre y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización adicional se divulga una composición farmacéutica que comprende (2S,3S)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)etil-2-amino-3-metilpentanoato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

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

45 Como se proporciona en este documento, las formas de dosificación unitaria (composiciones farmacéuticas) que contienen desde 1 mg a 1000 mg de un compuesto de la invención se pueden administrar una, dos, tres o cuatro veces al día, preferiblemente una, dos o tres veces por día, y más preferiblemente, una o dos veces por día, para efectuar el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por RIP2. Las composiciones farmacéuticas de la invención por lo general contienen un compuesto de la invención. Sin embargo, en ciertas 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 además uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

55 Como se usa en este documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo implicado en dar forma o consistencia a la composición. Cada excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclan de manera que se eviten interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administran a un paciente y se

eviten interacciones que darían como resultado composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente debe ser, por supuesto, de una pureza suficientemente alta para que sea farmacéuticamente aceptable.

5 Los compuestos de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables por lo general se formularán 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 tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos de forma ovalada, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, bolsitas y sobres; (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, ungüentos, lociones, soluciones, pastas, aerosoles, espumas y geles.

15 Los excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados variarán dependiendo de la forma de dosificación particular elegida. Además, se pueden elegir excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados para una función particular que pueden servir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Se pueden elegir ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Se pueden elegir ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad de facilitar el transporte o que transporta el compuesto o los compuestos de la invención una vez administrados al paciente desde un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Se pueden elegir ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para mejorar la obediencia del paciente.

20 Los excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de revestimiento, agentes humectantes, solventes, cosolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes enmascarantes del sabor, agentes colorantes, agentes antiaglomerantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, surfactantes y agentes reguladores. El experto en la técnica apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir para más de una función y pueden tener funciones alternativas dependiendo de qué cantidad del excipiente está presente en la formulación y qué otros ingredientes están presentes en la formulación.

25 Los expertos en la técnica poseen el conocimiento y la habilidad en la técnica para permitirles seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados en cantidades apropiadas para uso en la invención. Además, hay una serie de recursos que están disponibles para el experto en la técnica que divulgan excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles para seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press).

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y procedimientos conocidos para los expertos en la técnica. Algunos de los procedimientos comúnmente usados en la técnica se divulgan en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

35 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 apropiados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un aglutinante. Los aglutinantes apropiados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), 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 comprender además un desintegrante. Los disgregantes apropiados incluyen crospovidona, almidón glicolato de sodio, croscarmelosa, ácido algínico y carboximetil celulosa de sodio. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un lubricante. Los lubricantes apropiados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, sino más bien proporcionar orientación al experto en la técnica para preparar y usar los compuestos, composiciones y procedimientos de la presente invención.

55 Los nombres para los compuestos intermedios y finales descritos en este documento se generaron usando el programa de nombres de software ACD/Name Pro V6.02 disponible de Advanced Chemistry Development, Inc., 110 Yonge Street, 14th Floor, Toronto, Ontario, Canada, M5C 1T4 (<http://www.acdlabs.com/>) o el programa de nombres en ChemDraw, Struct = Name Pro 12.0, como parte de ChemBioDraw Ultra, disponible de CambridgeSoft. 100

CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140 EE. UU. ([www.cambridgesoft.com](http://www.cambridgesoft.com)). Los expertos en la técnica apreciarán que en ciertos casos este programa denominará un compuesto representado estructuralmente como un tautómero de ese compuesto. Se debe entender que cualquier referencia a un compuesto nombrado o un compuesto representado estructuralmente pretende abarcar todos los tautómeros de tales compuestos y cualquier mezcla de tautómeros de los mismos.

5

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

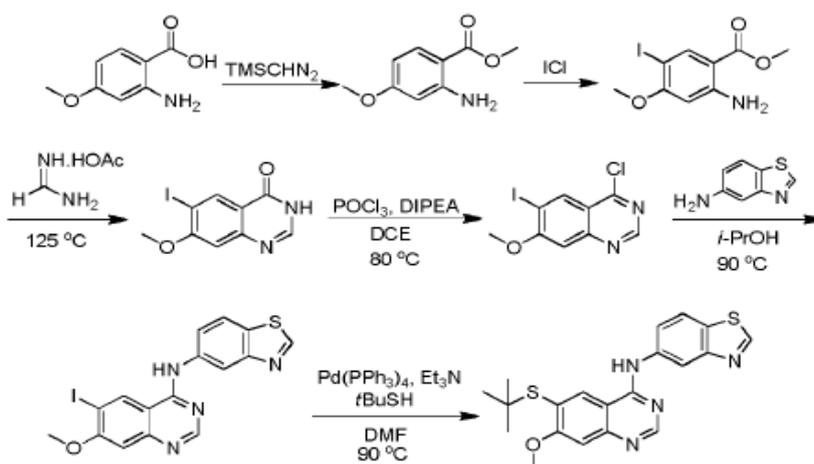
Abreviatura	Significado
AcOH	ácido acético
aq	acuoso
salmuera	cloruro de sodio saturado acuoso
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> o DCM	cloruro de metileno
CH <sub>3</sub> CN o MeCN	Acetonitrilo
CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	metilamina
d	día
DCE	1,2-dicloroetano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N, N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido

EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
equiv	equivalentes
Et	etil
Et <sub>3</sub> N o TEA	triethylamina
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
h, hr(s)	hora(s)
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-il)-N,N',N'-tetrametilironio hexafluorofosfato
HCl	ácido clorhídrico
ICl	monocloruro de yodo
i-Pr <sub>2</sub> NEt	N', N'-diisopropiletilamina
KOt-Bu	tert-butóxido de potasio
LCMS	cromatografía líquida-espectroscopia de masas
LiHDMS	hexametildisilazida de litio
Me	metilo
MeOH CH <sub>3</sub> OH	o metanol

MgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnesio
min	minuto(s)
MS	espectro de masas
μw	microondas
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de sodio
NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato de sodio
N <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	hidrazina
NH <sub>4</sub> Cl	cloruro de amonio
NiCl <sub>2</sub> · 6H <sub>2</sub> O	cloruro de níquel (II) hexahidratado
NMP	N-metil-2-pirrolidona
Ph	fenilo
POCl <sub>3</sub>	cloruro de fosforilo

rt	temperatura ambiente
satd.	saturado
SPE	extracción de fase sólida
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
t <sub>R</sub>	tiempo de retención

## Preparación 1

*N*-(6-(*tert*-Butiltio)-7-metoxiquinazolin-4-il)benzo[*d*]tiazol-5-amina

5 Etapa 1. 2-amino-4-metoxibenzoato de metilo: a una solución de ácido 2-amino-4-(metiloxi) benzoico (5 g, 30 mmol) en MeOH (30 mL) y tolueno (60 mL) se le adicionó trimetilsilildiazometano (30 mL, 60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a rt y el solvente se eliminó a vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (0 a 15 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar 4,2 g del compuesto base (74 %). MS:  $m/z$ : 182 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2. 2-amino-5-yodo-4-metoxibenzoato de metilo: Se disolvió 2-amino-4-(metiloxi) benzoato de metilo (3,78 g, 20,86 mmol) en 25 ml de agua, 15 mL de etanol y 2,2 mL de HCl concentrado. Se adicionó una solución de ICl (1,1 mL, 21,9 mmol) en 3,8 mL de HCl concentrado y 14 mL de agua a 5 °C a la solución de anilina. La reacción se agitó durante la noche y luego se filtró para obtener 6,9 g de un sólido de color marrón claro. MS:  $m/z$ : 308 [M+H]<sup>+</sup>

10 Etapa 3. 6-yodo-7-metoxiquinazolin-4(1H)-ona: una solución de 2-amino-5-yodo-4-(metiloxi) benzoato de metilo (2 g, 6,5 mmol) e imidoformamida (2,0 g, 19,5 mmol) en 2-metoxietanol (15 mL) se agitó a 125 °C, durante 6 h. El solvente se eliminó a vacío y el residuo se suspendió en agua y el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío (50 °C) para proporcionar 2,1 g del compuesto base (96 % de pureza). MS:  $m/z$ : 303 [M+H]<sup>+</sup>.

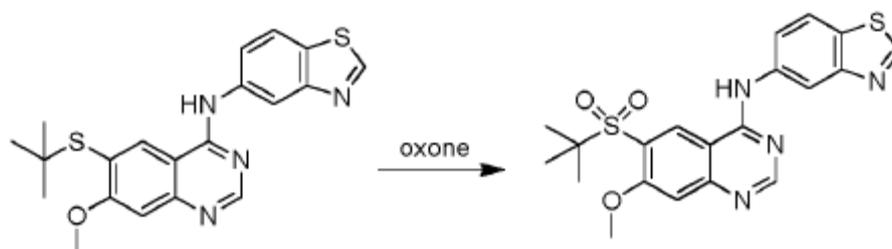
15 Etapa 4. 4-cloro-6-yodo-7-(metiloxi) quinazolina: 6-yodo-7-(metiloxi) -4(1H)-quinazolinona (2,0 g, 6,6 mmol), POCl<sub>3</sub> (3,1 mL, 33,1 mmol) y DIPEA (6,9 mL, 40 mmol) se combinaron en DCE (50 mL) en un matraz de fondo redondo. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C, durante 5 h, seguido de calentamiento a 70 °C, durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a rt. Se precipitó un sólido de color amarillo. El sólido se filtró. La solución se concentró y neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> satd., extraído con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla se filtró y el solvente se eliminó a vacío. Las porciones sólidas se combinaron para obtener 2,0 g del compuesto base (88 %, 93 % de pureza)). MS:  $m/z$ : 321 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Etapa 5. N-1,3-benzotiazol-5-il-6-yodo-7-(metiloxi)-4-quinazolinamina: a una solución de 4-cloro-6-yodo-7- (metiloxi) quinazolina (2,0 g, 5,4 mmol) en 1-propanol (30 mL) se le adicionó 1,3-benzotiazol-5-amina (1,2 g, 8,1 mmol). La suspensión se calentó en baño de aceite a 90 °C (precalentado). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Precipitó un sólido de color amarillo cuando la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con tolueno y se secó para proporcionar 1,3 g del compuesto base (55,2 %, 99 % de pureza). MS:  $m/z$ : 435 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Etapa 6. N-(6-(*tert*-butiltio)-7-metoxiquinazolin-4-il) benzo [d] tiazol-5-amina: a una solución de N-1,3-benzotiazol-5-il-6-yodo-7-(metiloxi)-4-quinazolinamina (2,1 g, 4,5 mmol), 2-metil-2-propanotiol (483 mg, 5,35 mmol), Et<sub>3</sub>N (1,9 mL, 13,4 mmol) en DMF (5 mL) ) se le adicionó Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (516 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90-100 °C, durante 1 h. La mayoría de DMF se eliminó a vacío. El material en bruto se trituró con MeOH. El sólido de color rojo se filtró y se lavó con Et<sub>2</sub>O para proporcionar 1,7 g del compuesto base como un sólido de color blanco crema (92 %, 96 % de pureza). MS:  $m/z$ : 397 [M+H]<sup>+</sup>.

## Preparación 2

### N-(6-(*tert*-Butilsulfonyl)-7-metoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina

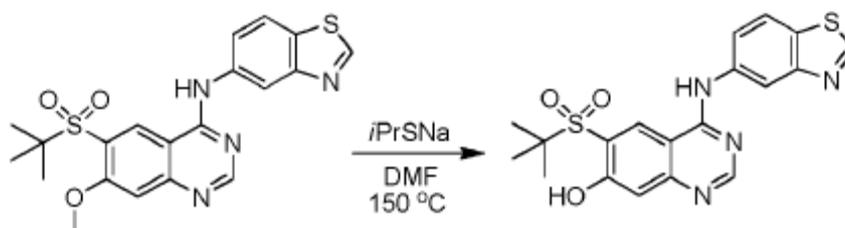


35 A una solución de N-(6-(*tert*-butiltio)-7-metoxiquinazolin-4-il) benzo [d] tiazol-5-amina (1,0 g, 2,5 mmol) en THF (20 mL) y agua (2 mL) se adicionó oxone (3,1 g, 5,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 8 h. Se adicionó NaHCO<sub>3</sub> saturado aq. a la mezcla de reacción para ajustar a pH ~ 7. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL x 2) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL x 2), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El solvente se eliminó a vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna (0 a 8 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 530 mg del compuesto base (43,6 %, 89 % de pureza). MS:  $m/z$ : 429 [M+H]<sup>+</sup>.

40 <sup>1</sup>H RMN de N-(6-(*tert*-butilsulfonyl)-7-metoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,34 (s, 9 H), 4,01 (s, 3 H), 7,40 (s, 1 H), 7,89 (dd, *J* = 8,80, 1,78 Hz, 1 H), 8,17 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 8,59 (d, *J* = 1,78 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H), 10,55 (s, 1 H).

## 45 Preparación 3

### 4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*tert*-butilsulfonyl)quinazolin-7-ol

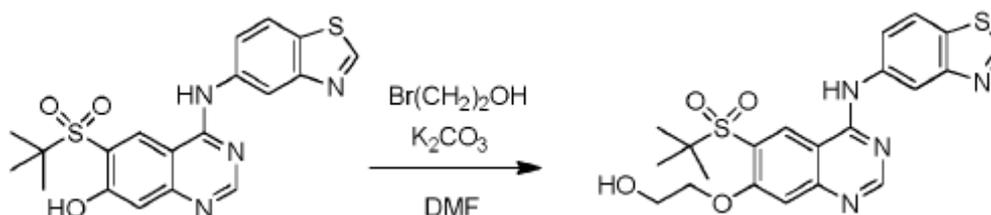


5 A una solución de N-(6-(tert-butilsulfonyl)-7-metoxiquinazolin-4-il)benzo[d]tiazol-5-amina (2,0 g, 4,7 mmol) en DMF (30 mL) se le adicionó isopropiltiolato de sodio (2,7 g, 28,0 mmol), y la solución se agitó a 150 °C, durante 1 h. El solvente se eliminó a vacío. Se adicionó HCl 1 N aq. a la mezcla de reacción para neutralizar a pH = 6. Precipitó un sólido de color amarillo, que se filtró y purificó por cromatografía en columna (0 a 5 % de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 1,5 g del compuesto base (65,9 %, 85 % de pureza). MS: *m/z*: 415 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN de 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-ol: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,15 - 1,46 (s, 9 H), 7,21 (s, 1 H), 7,89 (dd, *J* = 8,72, 1,78 Hz, 1 H), 8,16 (d, *J* = 8,72 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,58 (d, *J* = 1,78 Hz, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H), 10,47 (s, 1 H), 11,45 (br. s., 1 H).

#### 10 Preparación 4

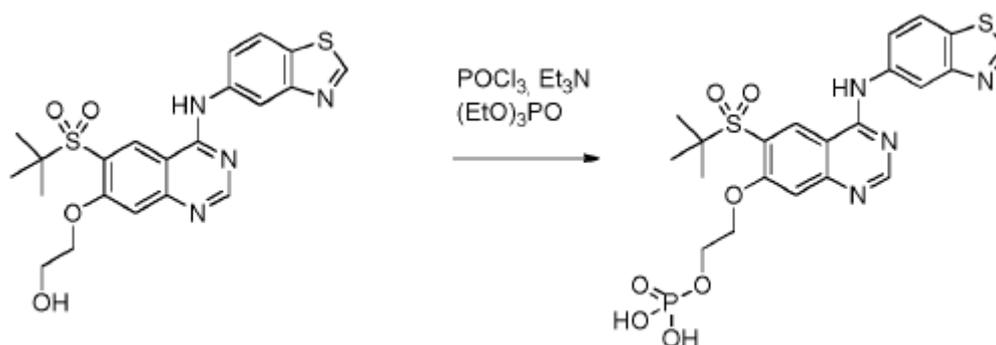
2-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etanol



15 Se disolvieron 4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-ol (8,0 g, 19,3 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,9 g, 42,5 mmol) en 98 mL de DMF y se agitó durante 2 minutos antes de adicionar 2-bromoetanol (5,1 mL, 72,4 mmol). La mezcla se calentó durante 3 h a 70 °C, y luego se enfrió a rt y se agitó durante 18 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua. La torta húmeda se suspendió de nuevo en agua y se filtró para dar un sólido color marrón claro. El sólido se disolvió en EtOAc/MeOH caliente (150 mL/50 mL) y se enfrió a rt para dar un precipitado sólido de color blanco que se filtró y se secó al vacío para dar el producto como un sólido de color blanco (2,4 g). El filtrado resultante se evaporó a sequedad, se trituró con EtOAc, se filtró y se secó para dar un sólido de color marrón claro (3,1 g). Los sólidos se combinaron (5,5 g, 62 % de rendimiento). Varios lotes de este material se combinaron para proporcionar 15 g de material de entrada. A este sólido se le adicionó agua (150 mL). La mezcla se sonizó y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. El sólido se filtró y se secó al vacío a 70 °C, durante 3 días para dar el compuesto base como un sólido (14,8 g, 98 % de recuperación). MS: *m/z*: 459 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,36 (s, 9 H), 3,81 (q, *J* = 4,80 Hz, 2 H), 4,28 (t, *J* = 4,80 Hz, 2 H), 4,81 (t, *J* = 4,80 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,89 (d, *J* = 8,40 Hz, 1 H), 8,17 (d, *J* = 8,40 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H), 10,55 (s, 1 H).

#### Ejemplo 1

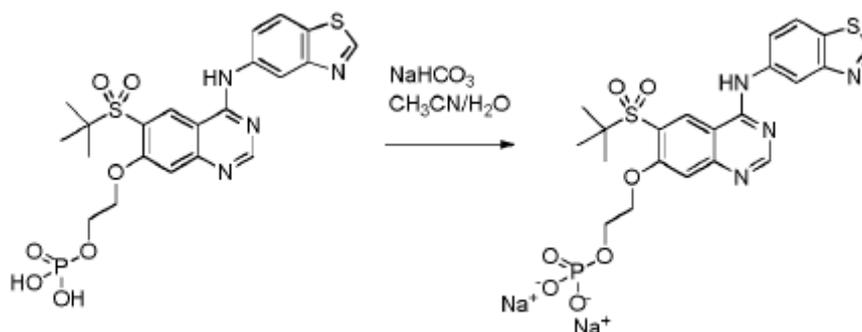
Dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etil



2-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi) etanol (4 g, 8,72 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,824 mL, 13,08 mmol) se suspendieron (con pistola de calor para calentar para disolver tanto como sea posible, no completamente soluble a esta concentración) en trietilfosfato (40 mL) y se enfriaron a 0 °C. Se adicionó POCl<sub>3</sub> (1,220 mL, 13,08 mmol) gota a gota lentamente a 0 °C con agitación vigorosa. La reacción se agitó a 0 °C, durante 1 hora hasta que se completó. La reacción se inactivó con agua (4 mL) a 0 °C, durante 10 min, se suspendió en DMSO-CH<sub>3</sub>CN-fosfato de amonio y sodio 50 mM (pH = 7) (proporción 1:1:8), luego se ajustó el pH a 7 con NH<sub>4</sub>OH para dar la solución completa, y se purificó mediante HPLC C18 preparativa (Luna C18, 10 μ, columna de 101 x 250 mm, 500 mL/min) usando un gradiente del 15-21 % de CH<sub>3</sub>CN en solución reguladora de fosfato de amonio y sodio 50 mM (pH = 7). Las fracciones que contienen el producto deseado (de múltiples análisis) se combinaron, se ajustaron a pH 3,6 con ácido fórmico y se concentraron a 300 mL para dar una suspensión de color amarillo. La suspensión se reajustó a pH 3,6, se enfrió durante 2 h en un baño de hielo; producto filtrado, se lavó con 50 mL de agua fría y se secó a 40 °C, durante 18 h a alto vacío para dar un sólido de color amarillo, dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo (76 % de rendimiento total). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 4,16-4,28 (m, 3 H) 4,45 (t, J=4,55 Hz, 2 H) 7,43 (s, 1 H) 7,89 (dd, J=8,72, 1,64 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,58 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 9,15 (s, 1 H) 9,42 (s, 1 H) 10,58 (br. s., 1 H); MS (m/z) 539 (M+H<sup>+</sup>).

### Ejemplo 2

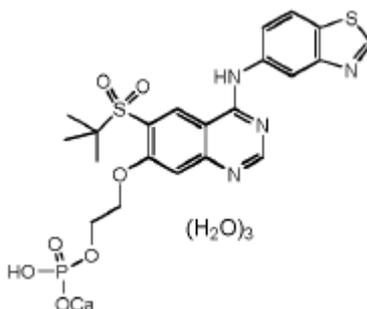
Fosfato disódico de 2-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo



Se suspendió CH<sub>3</sub>CN en dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo (95 mg, 0,176 mmol) (2 mL) y agua (2 mL), se adicionó una solución de bicarbonato de sodio (29,6 mg, 0,353 mmol) en agua (1 mL) para dar una solución transparente que se concentró a sequedad en un evaporador rotatorio. El residuo resultante se trituró con CH<sub>3</sub>CN y se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio para dar un sólido de color blanco, fosfato disódico de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo (103 mg, 100 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ ppm 1,15 (s, 9 H) 3,94 (d, J=18,95 Hz, 4 H) 6,31 (s, 1 H) 6,82-7,02 (m, 2 H) 7,37 (br. s., 1 H) 7,76 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H); MS (m/z) 539 (M-2Na<sup>+</sup>+3H<sup>+</sup>).

### Ejemplo 3

Hidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo de calcio (I) trihidrato



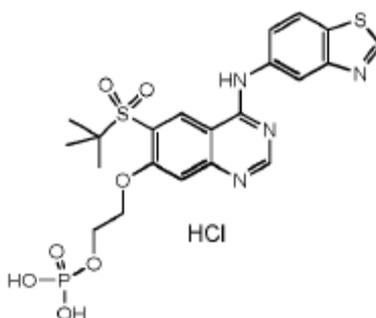
Se adicionó acetonitrilo (11,0 mL) a dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo, (407,1 mg). La suspensión se calentó a 40 °C y se adicionó Ca(OAc)<sub>2</sub> (solución 0,5 M en agua, 0,5 equivalentes) en 3 porciones iguales (con separación de 10 minutos) seguido de siembra. La temperatura de la suspensión luego se cicló entre 40 °C y 5 °C, durante -20 horas. Los sólidos cristalinos se aislaron mediante filtración al vacío bajo una carpa de nitrógeno. El rendimiento de los sólidos filtrados fue del 90,1 % (411,5 mg). El patrón de PXRD de la figura 1 se obtuvo después de secar al vacío los sólidos a 40 °C, durante 4 horas. Se

confirmó que la estequiometría de la sal hemicálcica era de 1: 0,5 (API: Cl) por ICP-AES (3,8 %, teórico para la sal de hemi-Ca: 3,3 %).

Los cristales de siembra de esta forma hidratada de la sal hemicálcica se obtuvieron a partir de un procedimiento análogo llevado a cabo a pequeña escala, sin siembra.

#### 5 Ejemplo 4

Clorhidrato de dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo monohidrato.



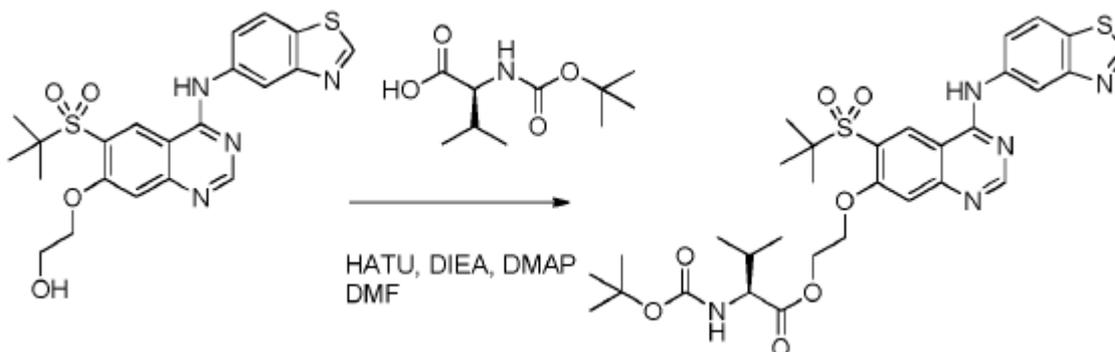
Se adicionó THF (11,0 mL) a dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo (401,0 mg). La suspensión se calentó a 40 °C y se adicionó ácido HCl (solución 5M en agua, 1,0 equivalente) en 3 porciones iguales (con separación de 10 minutos) seguido de siembra. La temperatura de la suspensión luego se cicló entre 40 °C y 5 °C, durante ~20 horas. Los sólidos cristalinos se aislaron por filtración al vacío bajo una carpa de nitrógeno. El rendimiento de los sólidos filtrados fue del 85,9 % (379,4 mg). El patrón PXRD de la figura 2 se obtuvo después de secar al vacío los sólidos a 40 °C, durante 4 horas. Se confirmó que la estequiometría de esta sal de HCl era 1: 1 (API: Cl) por cromatografía iónica para el contenido de cloruro (5,99 ± 0,42 %, teórico para la sal de HCl: 6,15 %).

Los cristales de siembra de esta forma hidratada de la sal de HCl se obtuvieron a partir de un procedimiento análogo llevado a cabo a pequeña escala, sin siembra.

#### Ejemplo de referencia 5

20 Diclorhidrato de (S)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etil 2-amino-3-metilbutanoato

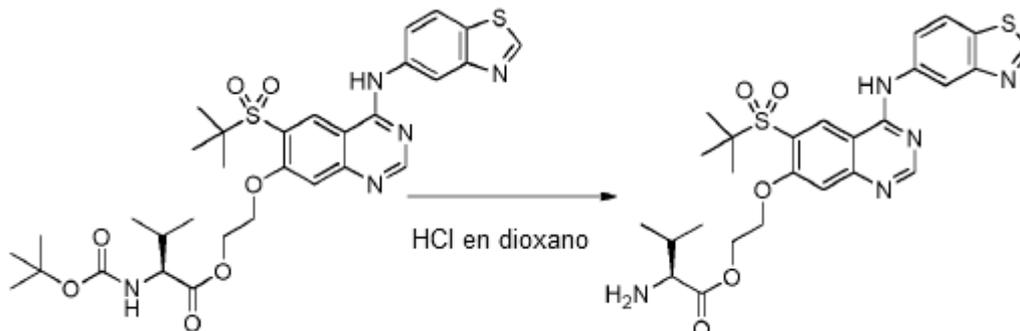
a) (S)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etil 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato



25 Se disolvieron ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil) amino)-3-metilbutanoico (171 mg, 0,785 mmol) y HATU (498 mg, 1,308 mmol) en DMF (4 mL) a rt, se adicionó *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (0,229 mL, 1,308 mmol), la agitación se continuó durante 15 minutos seguido de la adición de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(*tert*-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etanol (300 mg, 0,654 mmol) y DMAP (15,99 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a rt, se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (40 g, MeOH al 5 %/DCM) para dar (S)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato (387 mg, 90 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,87 (t, 6 H) 1,36 (s, 9 H) 1,38 (s, 9 H) 2,03-2,14 (m, 1 H) 3,92 (dd, J=8,08, 6,06 Hz, 1 H) 4,47 (d, J=10,86 Hz, 4 H) 7,14

(d,  $J=8,34$  Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,89 (dd,  $J=8,59$ , 2,02 Hz, 1 H) 8,17 (d,  $J=8,59$  Hz, 1 H) 8,58 (d,  $J=2,02$  Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 9,16 (s, 1 H) 9,43 (s, 1 H) 10,57 (s, 1 H); MS ( $m/z$ ) 658 ( $M+H^+$ ).

b) diclorhidrato de (S)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etil-2-amino-3-metilbutanoato



5

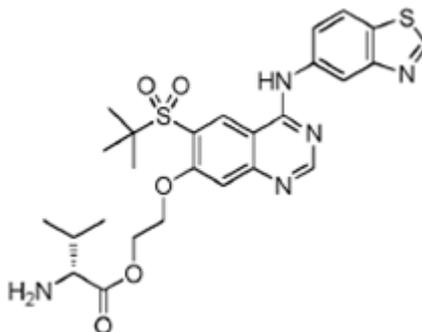
Se adicionó HCl en 1,4-dioxano (4,33 mL, 17,33 mmol) a un vial que contenía (S)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato (380 mg, 0,578 mmol), la suspensión se agitó a rt durante 1 hora, se concentró, el sólido se recogió por filtración, se lavó con EtOAc, y se secó a alto vacío durante 16 horas para dar un sólido de color blanco crema, diclorhidrato de (S)-2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etil-2-amino-3-metilbutanoato (326 mg, 89 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,99 (d,  $J=7,07$  Hz, 6 H) 1,37 (s, 9 H) 2,26 (dd, 1 H) 3,91 (d,  $J=5,31$  Hz, 1 H) 4,60 (d,  $J=11,87$  Hz, 4 H) 7,71 (s, 1 H) 7,78 (dd,  $J=8,72$ , 1,64 Hz, 1 H) 8,30 (d,  $J=8,59$  Hz, 1 H) 8,44 (d,  $J=1,77$  Hz, 1 H) 8,56 (br. s., 3 H) 8,95 (s, 1 H) 9,34 (s, 1 H) 9,50 (s, 1 H) 12,09 (br. s., 1 H); MS ( $m/z$ ) 558 ( $M+H^+$ ).

10

El siguiente compuesto se preparó de la misma manera usando ácido (*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico

15

**Ejemplo de referencia 6:** (*R*)-2-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etil-2-amino-3-metilbutanoato, diclorhidrato

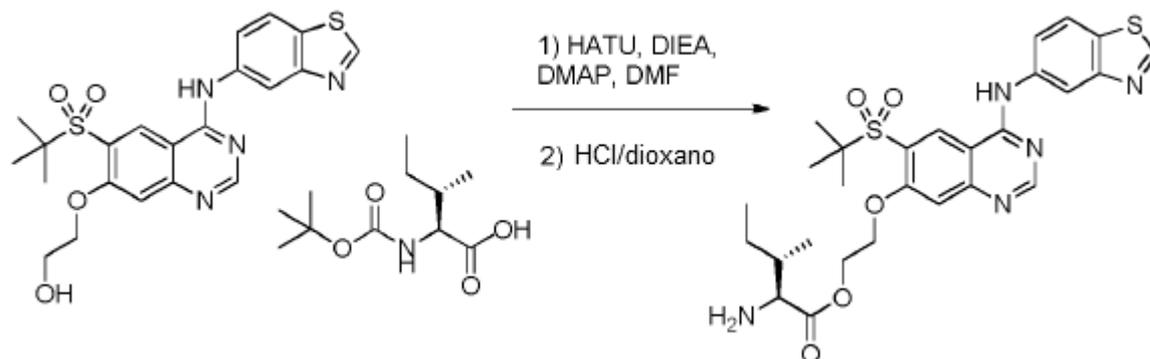


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0,99 (d, 6 H) 1,37 (s, 9 H) 2,21-2,32 (m, 1 H) 3,90 (d,  $J=4,80$  Hz, 1 H) 4,48-4,69 (m, 4 H) 7,69 (s, 1 H) 7,80 (dd,  $J=8,72$ , 1,89 Hz, 1 H) 8,28 (d,  $J=8,59$  Hz, 1 H) 8,46 (d,  $J=2,02$  Hz, 1 H) 8,58 (d,  $J=3,79$  Hz, 3 H) 8,91 (s, 1 H) 9,32 (s, 1 H) 9,49 (s, 1 H) 11,88 (br. s., 2 H); MS ( $m/z$ ) 558 ( $M+H^+$ ).

20

#### Ejemplo de referencia 7

(2S, 3S)-2-((4-(Benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etil-2-amino-3-metilpentanoato



5 Se disolvieron ácido (2S,3S)-2-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)-3-metilpentanoico (60,5 mg, 0,262 mmol) y HATU (166 mg, 0,436 mmol) en DMF (2 mL) y se enfriaron a 23 °C, se adicionaron DIEA (0,076 mL, 0,436 mmol) y DMAP (5,33 mg, 0,044 mmol), se continuó la agitación durante 30 minutos seguido de la adición de 2-((4-(benzo[*d*]tiazol-5-ilamino)-6-(*tert*-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etanol (100 mg, 0,218 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a rt, luego se calentó a 50 °C, durante 20 horas, la reacción no se completó.

10 Una solución de ácido (2S,3S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-metilpentanoico (121 mg, 0,52 mmol) y HATU (332 mg, 0,87 mmol) y DIEA (0,15 mL, 0,87 mmol) en DMF (1 mL) se preparó y se agitó durante 15 minutos antes de que se adicionara a la mezcla de reacción anterior. La mezcla de reacción resultante se calentó a 50 °C, durante 4 horas, se purificó en HPLC Gilson (columna Sunfire 100x150 mm RP) usando 20-70 % de ACN/agua/TFA (0,05 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron en rotovap. El residuo se disolvió en dioxano (1 mL), luego se adicionó HCl (1 mL, 4 M en dioxano) a rt, y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora hasta que todo el material de partida se convirtió en el producto deseado. La mezcla de reacción se concentró, se repartió entre EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MSO<sub>4</sub>) y se concentró para dar un sólido de color blanco (2S,3S)-2-((4-(benzo[*d*]tiazol-5-ilamino)-6-(*tert*-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo 2-amino-3-metilpentanoato (74 mg, 0,126 mmol, rendimiento 57,6 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,78-0,83 (m, 3 H) 0,85 (d, *J*=6,82 Hz, 3 H) 1,05-1,21 (m, 1 H) 1,35 (s, 9 H) 1,43 (ddd, *J*=13,45, 7,52, 4,29 Hz, 1 H) 1,57-1,70 (m, 1 H) 3,15-3,23 (m, 1 H) 4,34-4,57 (m, 4 H) 7,44 (s, 1 H) 7,89 (dd, *J*=8,72, 1,89 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 8,58 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 9,15 (s, 1 H) 9,42 (s, 1 H) 10,56 (s, 1 H); MS (*m/z*) 572 (M+H<sup>+</sup>).

### Ejemplo 8

#### Ensayos biológicos

##### Ensayo in vivo (I)

25 La eficacia de los inhibidores de RIP2 se puede evaluar 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., et al. 2008. Journal of Leukocyte Biology 84:529-536). El nivel de la respuesta inflamatoria en los ratones/ratas tratados con L18-MDP se monitoriza mediante técnicas convencionales midiendo los aumentos en los niveles de citoquina (IL8, TNF $\alpha$ , IL6 e IL-1 $\beta$ ) en suero y/o fluido de lavado peritoneal y midiendo entrada de neutrófilos en el espacio peritoneal (cuando L18-MDP se dosifica i.p.). La inhibición de la respuesta inflamatoria inducida por L18-MDP en roedores tratados se puede mostrar predosificando los compuestos de prueba por vía oral, luego midiendo y comparando los niveles de citoquinas (IL8, TNF $\alpha$ , IL6 e IL-1 $\beta$ ) en suero y/o fluido de lavado peritoneal y entrada de neutrófilos en el espacio peritoneal (cuando L18-MDP se dosifica i.p.) usando técnicas convencionales.

35 Las ratas se dosificaron previamente por vía oral con el compuesto, 2-((4-(benzo[*d*]tiazol-5-ilamino)-6-(*tert*-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etanol, en una dosis de 2 mg/kg (8 ratas) y con prednisolona (8 ratas, utilizadas como control positivo), seguido de dosificación con L18-MDP (50  $\mu$ g/rata) 0,25 h/min después de la dosificación previa. Los niveles combinados de citoquina (IL8, TNF $\alpha$ , IL6 e IL-1 $\beta$ ) en muestras de sangre tomadas de las ratas en este estudio se midieron usando una detección basada en anticuerpos (Meso-Scale Discovery platform). La respuesta combinada de citoquinas se calculó como la respuesta promediada para las 4 citoquinas medidas en relación con la respuesta observada en los ratones tratados con vehículo, y se representan en la figura 3 como el error estándar  $\pm$  medio de la media (*n* = 8 ratas/grupo).

##### Ensayo in vivo (II)

40 El dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[*d*]tiazol-5-ilamino)-6-(*tert*-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo se administró por vía oral a una dosis equivalente a 2 mg/kg de 2-((4-(benzo[*d*]tiazol-5-ilamino)-6-(*tert*-butilsulfonyl)quinazolin-7-

- il)oxi)etanol a una serie de animales de prueba. A ratas (n = 2) y perros (n = 3) se les administró dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)etilo, mientras que a minicerdos (Göttingen minicerdos machos (n = 3)) se les administró fosfato disódico de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)etilo. Se tomaron muestras de sangre de cada animal de prueba a intervalos entre 0 y 24 h (25 h en el perro) después de la administración. La concentración de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)etanol en cada muestra se determinó mediante LC/MS. Las concentraciones sanguíneas promedio de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)etanol en cada especie de prueba, después de la administración oral de dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)etilo o fosfato disódico se muestran en la figura 4.
- 10 Se determinó que la vida media ( $T_{1/2}$ ) del dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)etilo era 15 min en rata y 5 min en perro. Se determinó que la vida media ( $T_{1/2}$ ) del fosfato disódico de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonil)quinazolin-7-il)oxi)etilo era 26 min en minicerdo.

Composiciones farmacéuticas

#### 15 Ejemplo A

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

Ingrediente	Cantidad por tableta
Compuesto	5 mg
Celulosa microcristalina	100 mg
Lactosa	100 mg
Almidón de glicolato de sodio	30 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Total	237 mg

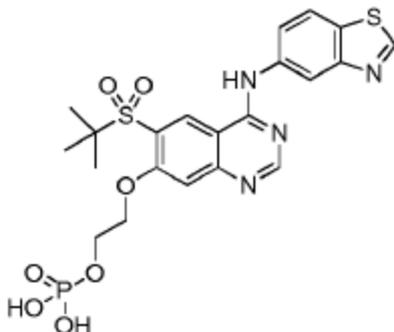
#### Ejemplo B

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

Ingrediente	Cantidad por tableta
Compuesto	15 mg
Almidón seco	178 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Total	195 mg

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo, de fórmula:



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo.
2. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o hidrato del mismo, según la reivindicación 1, que es dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo.
3. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o hidrato del mismo, según la reivindicación 1, que es fosfato disódico de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo.
- 10 4. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o hidrato del mismo, según la reivindicación 1, que es hidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo de calcio (I) trihidrato.
5. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o hidrato del mismo, según la reivindicación 1, que clorhidrato de dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo monohidrato.
- 15 6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o hidrato del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
7. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en terapia.
- 20 8. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o hidrato del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de uveítis, síndrome de fiebre asociada con la enzima convertidora de interleuquina-1, dermatitis, lesión pulmonar aguda, diabetes mellitus tipo 2, artritis, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria de inicio temprano, enfermedad intestinal inflamatoria extraintestinal, prevención de lesión por isquemia-reperfusión en trasplante de órgano sólido, esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmune, asma, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome de Blau/sarcoidosis de inicio temprano, granulomatosis de Wegner y enfermedad pulmonar intersticial.
- 25 9. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o hidrato del mismo para uso según la reivindicación 8, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y síndrome de Blau.
- 30 10. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o hidrato del mismo, según la reivindicación 4, que es 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo de calcio (I) trihidrato cristalino que tiene el PXRD de la figura 1.
- 35 11. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o hidrato del mismo, según la reivindicación 5, que es clorhidrato de dihidrogenofosfato de 2-((4-(benzo[d]tiazol-5-ilamino)-6-(tert-butilsulfonyl)quinazolin-7-il)oxi)etilo monohidrato cristalino que tiene el PXRD de la figura 2.

FIG 1

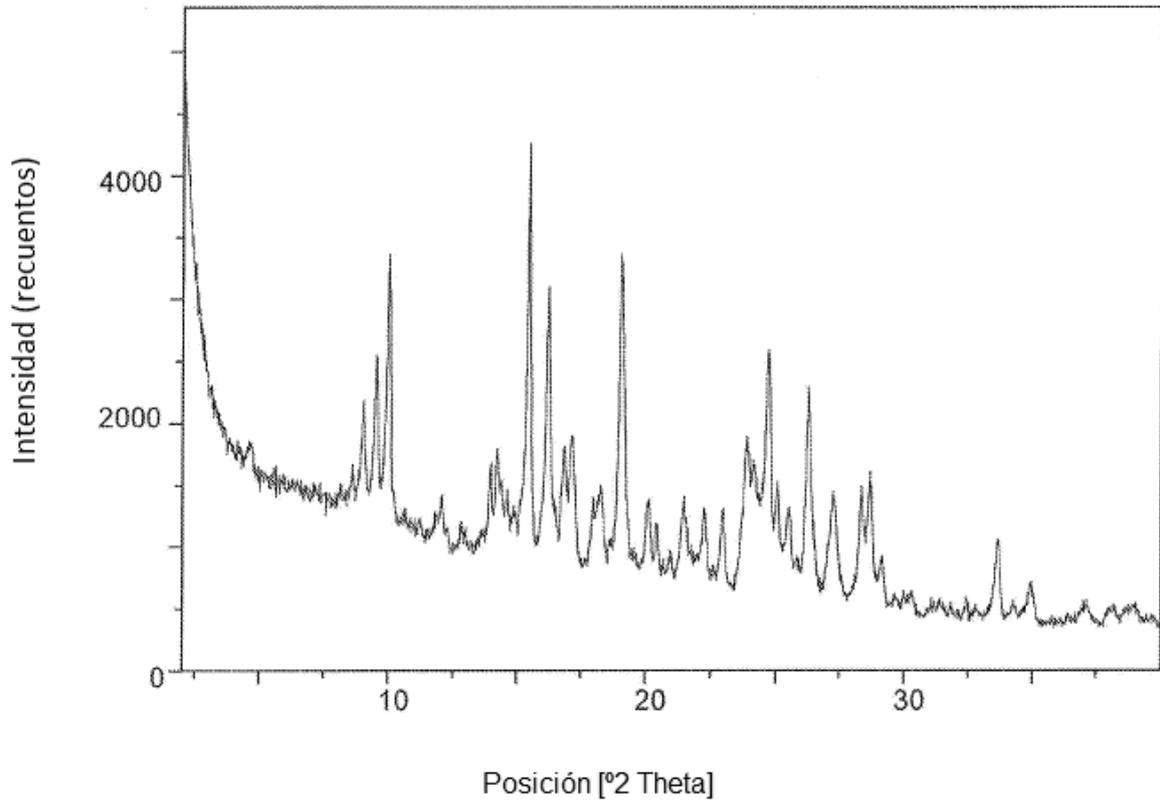


FIG 2

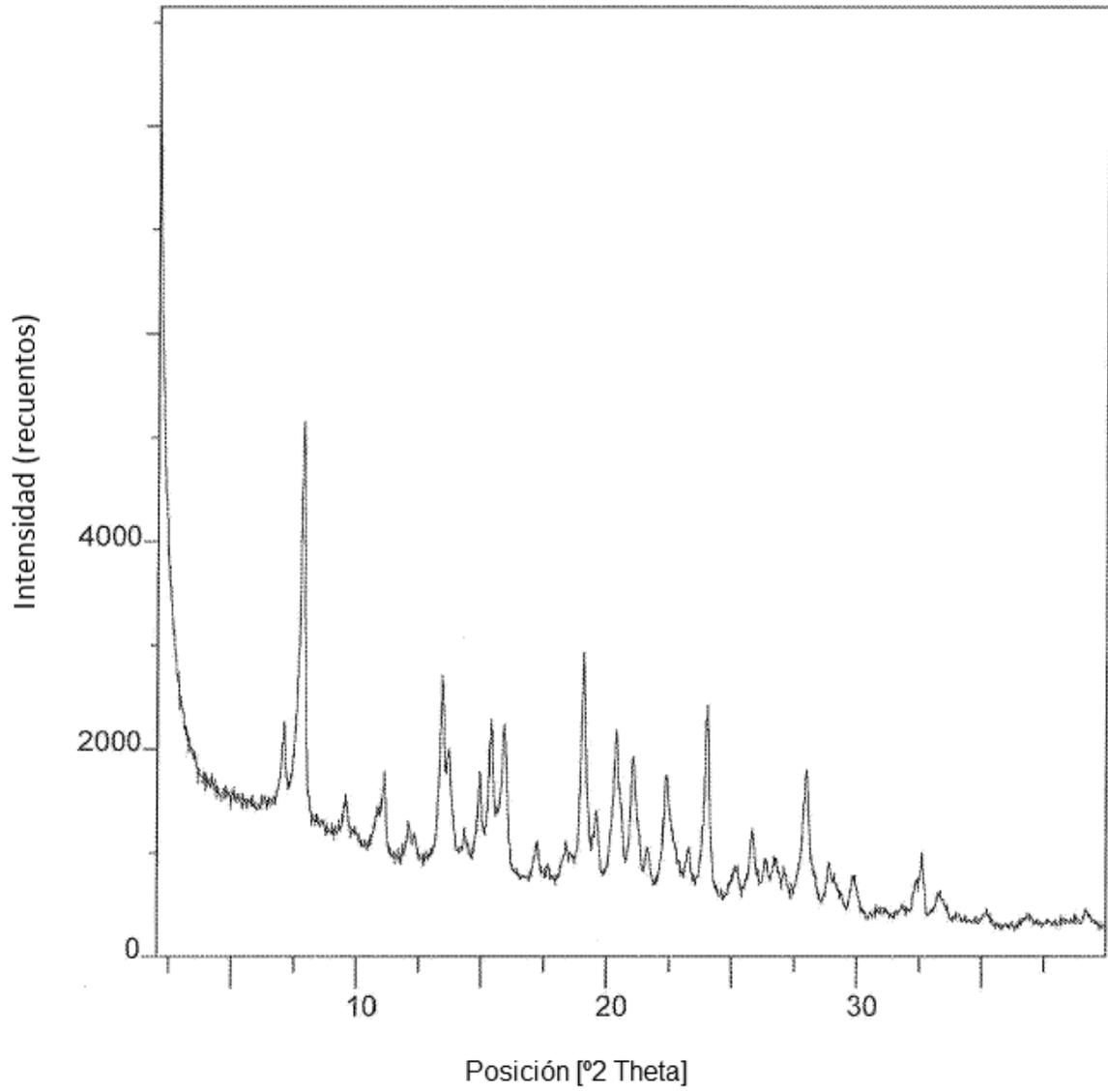


Figura 3

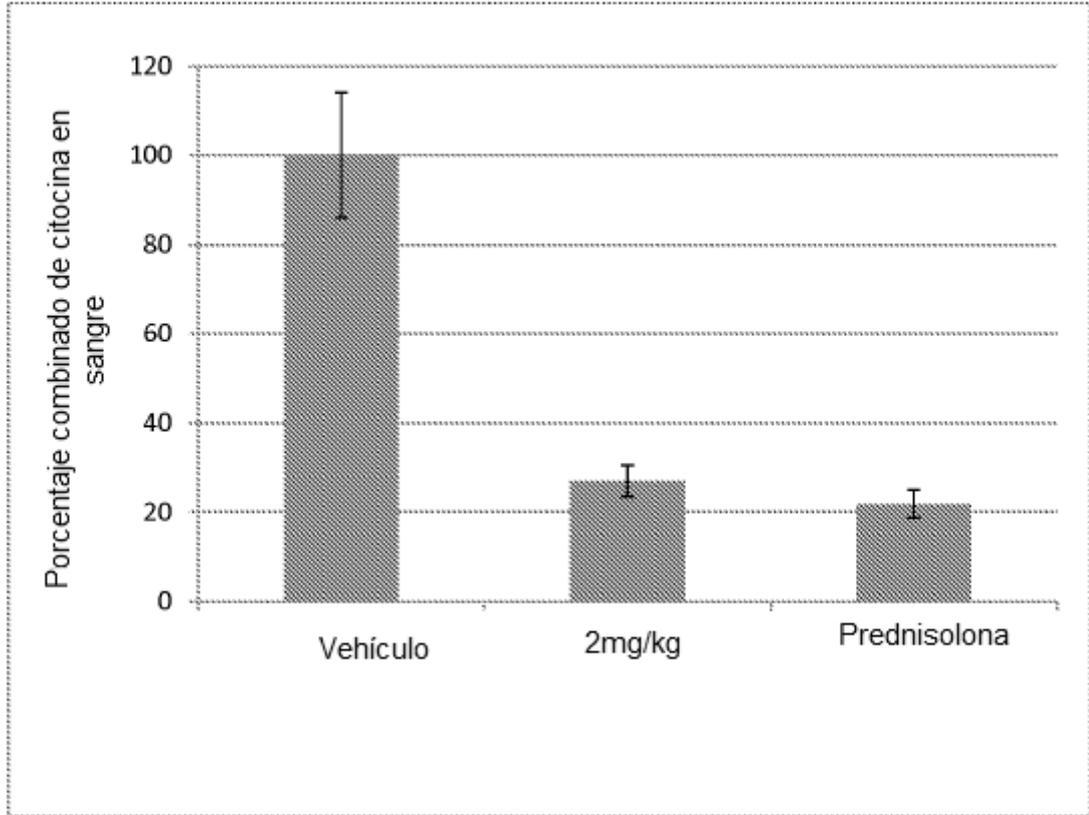


Figura 4

