



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102024016298-6 A2

(22) Data do Depósito: 09/08/2024

(43) Data da Publicação Nacional:
24/02/2026

(54) Título: COMPOSTOS DERIVADOS DE QUINOLINAS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E USO DOS COMPOSTOS NA PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CAUSADAS POR UM PROTOZOÁRIO DA ORDEM TRYPANOSOMATIDA

(51) Int. Cl.: A61K 31/167; A61P 31/02.

(52) CPC: A61K 31/167; A61P 31/02.

(71) Depositante(es): UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP.

(72) Inventor(es): CARLOS ALBERTO MONTANARI; FELIPE CARDOSO PRADO MARTINS; CAROLINA BORSOI MORAES HOLANDA DE FREITAS; SÉRGIO DE ALBUQUERQUE; ANDREI LEITÃO.

(57) Resumo: COMPOSTOS DERIVADOS DE QUINOLINAS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E USO DOS COMPOSTOS NA PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CAUSADAS POR UM PROTOZOÁRIO DA ORDEM TRYPANOSOMATIDA. A presente invenção se refere a compostos de Fórmula (I), úteis no tratamento de doenças causadas por um protozoário da ordem Trypanosomatida. Ainda, a presente invenção se refere a uma composição farmacêutica compreendendo os compostos de Fórmula (I) e ao seu uso na preparação de um medicamento para o tratamento de doenças causadas por um protozoário da ordem Trypanosomatida.

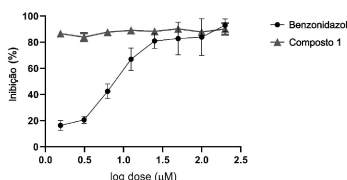


FIGURA 1

**COMPOSTOS DERIVADOS DE QUINOLINAS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA
QUE OS COMPREENDE E USO DOS COMPOSTOS NA PREPARAÇÃO DE UM
MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CAUSADAS POR UM
PROTOZOÁRIO DA ORDEM TRYPANOSOMATIDA**

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção se insere no campo da Química Medicinal, especificamente na área de desenvolvimento de compostos com atividade antiparasitária. Particularmente, a invenção descreve uma série de compostos derivados de quinolinas úteis no tratamento de doenças causadas por um protozoário da ordem Trypanosomatida. Ainda, a presente invenção se refere a composições farmacêuticas compreendendo os referidos compostos, bem como ao seu uso na preparação de um medicamento para o tratamento de doenças causadas por um protozoário da ordem Trypanosomatida.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002] A doença de Chagas é classificada como uma doença tropical negligenciada, considerando que as maiores populações afetadas são pessoas de baixa renda em países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos e a falta de um tratamento definitivo e eficaz. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que entre 6 e 7 milhões de pessoas no mundo todo estejam infectadas com o parasita *Trypanosoma cruzi* (agente etiológico da doença de Chagas) e que mais de 75 milhões de pessoas estejam em risco de serem infectadas. Além disso, há uma média de 30 mil novos casos, 14 mil mortes e 8 mil infecções em bebês através da gestação todo ano.

[003] A doença de Chagas apresenta, em seus estados iniciais, sintomas genéricos como febre, dor no corpo, prostração, o que dificulta o diagnóstico correto. Ainda,

também é possível que a fase aguda da infecção seja assintomática.

[004] Por sua vez, as substâncias disponíveis para tratamento desta doença funcionam apenas na fase inicial, ou seja, na fase aguda da doença. Tal limitação, associada à dificuldade em se identificar a infecção por *T. cruzi* em tempo hábil, muitas vezes inviabiliza o tratamento correto e a cura desta condição. Com a falta do tratamento precoce, a doença avança de forma silenciosa para uma fase crônica, a qual não possui cura até hoje. A fase crônica é caracterizada por atingir órgãos vitais do corpo, como o coração, fígado e o cólon.

[005] Atualmente, o tratamento da doença é realizado com o benzonidazol e o nifurtimox, fármacos que foram desenvolvidos na década de 1950, cujos mecanismo de ação e alvo bioquímico até hoje não foram completamente elucidados. Adicionalmente, tais compostos levam a sintomas adversos altamente severos, que muitas vezes desestimulam à adesão ao tratamento médico completo.

[006] Tendo em vista todos estes fatores, existe uma necessidade no estado da técnica quanto ao desenvolvimento de compostos com atividade contra o parasito causador da doença de Chagas.

[007] A infecção por *Trypanosoma cruzi* acontece pelo contato das fezes contaminadas do vetor, que é o percevejo barbeiro, com a corrente sanguínea do paciente. Ainda, a infecção pode se dar pela ingestão de alimentos crus sem tratamentos, como pasteurização, sendo uma forma de infecção comum na região Norte do Brasil, devido ao consumo de açaí *in natura*.

[008] Assim, o parasita em sua forma tripomastigota adentrará as células do organismo hospedeiro e se diferenciara para sua forma amastigota. Esta forma é responsável pela multiplicação e proliferação do parasita para todo o corpo. Existem diferentes alvos bioquímicos do parasita que são passíveis de modulação por compostos inibidores, tais como as enzimas cruzaina/cruzipaina, gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase, trypanotona redutase e proteassoma. Entretanto, é possível desenvolver candidatos a fármacos sem um alvo bem definido, que é o caso do desenvolvimento de fármacos baseado em fenótipo.

ESTADO DA TÉCNICA

[009] Alguns documentos do estado da técnica descrevem compostos com atividade tripanocida potencialmente úteis no tratamento de doenças causadas por um protozoário da ordem Trypanosomatida, particularmente *Trypanosoma cruzi*, tais como:

[010] O artigo científico de 2017 intitulado "*New Class of Anti-trypanosomal Agents Based on Imidazopyridines*" propõe uma série de 22 compostos análogos de imidazopiridina, sendo que alguns deles apresentaram atividade contra *Trypanosoma cruzi*, sendo o composto (3S)-N-[2-(3,4-difluorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il]-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida reportado como mais promissor dentre os desenvolvidos.

[011] Entretanto, é inequívoca a diferença entre o composto (3S)-N-[2-(3,4-difluorofenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-7-il]-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida e os compostos da presente invenção. Por exemplo, considerando-se a estrutura química, no composto revelado no referido

artigo científico, há um sistema bicíclico do tipo imidazo[1,2-*c*]pirimidina, já nos compostos desta invenção, há um anel de quinolina. Três átomos de nitrogênio são reduzidos a apenas um, enquanto um anel de 6 membros e outro de 5 membros são transformados em dois anéis de seis membros. Tal substituição altera significativamente diversas propriedades do composto, tais como: solubilidade, geometria e forma da molécula, massa molecular, número de aceitadores de ligação de hidrogênio e área polar superficial. Estas alterações podem alterar drasticamente como esta molécula é absorvida, distribuída, metabolizada e excretada em um hospedeiro humano, ou seja, a farmacocinética é diretamente influenciada ao se realizar esta troca do núcleo central.

[012] Adicionalmente, o composto 1 da presente invenção apresentou atividade antiparasitária em diferentes cepas do *T. cruzi*, quais sejam: Tulahuen, Y H10, ARMA 13 cl1 e CL Brener. O composto (3*S*)-*N*-[2-(3,4-difluorofenil)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-7-il]-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida, no entanto, foi testado exclusivamente na cepa Tulahuen. As propriedades dos compostos da invenção eram, até então, inéditas com relação às diferentes cepas de *T. cruzi*.

[013] O documento WO 2017/127627, intitulado "COMPOUNDS FOR TREATMENT OF TRYPANOSOMES AND NEUROLOGICAL PATHOGENS AND USES THEREOF", revela uma série de compostos inibidores de patógenos neurológico e do trypanosoma.

[014] No entanto, um dos compostos preferenciais revelados no referido documento (composto 1), possui um anel do tipo benzo[*d*]tiazol, que também difere do composto 1 da presente invenção. As estruturas químicas da imidazo[1,2-

c]pirimidina e do benzo[d]tiazol são bastante diferentes da estrutura de uma quinolina (utilizada na proposta em tela). As duas primeiras estruturas são facilmente associadas por serem formadas por um anel de seis membros e um anel de cinco membros e pela presença de dois heteroátomos no anel de cinco membros. Enquanto isto, a quinolina apresenta dois anéis de seis membros e apenas um heteroátomo e, portanto, não seria direta a associação com os outros sistemas bicíclicos discutidos.

[015] Ademais, a atividade sobre diferentes cepas de *T. cruzi* também não é reportada no referido documento patentário, sendo esta uma característica surpreendente dos compostos da presente invenção.

[016] Por sua vez, o artigo científico de 2013 intitulado "*New antiprotozoal agents: Their synthesis and biological evaluations*" reporta compostos derivados de quinolinas e indenoquinolinas com atividade sobre *T. cruzi*, *T. brucei*, *T. brucei rhodesiense subspecies* e *Leishmania infantum*.

[017] Contudo, os compostos mais promissores do referido artigo científico diferem daqueles da presente invenção nos seguintes aspectos: (i) posição de substituição no anel quinolínico; (ii) característica do substituinte na posição 2 do anel quinolínico; (iii) presença de um grupamento flexível e volumoso na posição 3 do anel quinolínico, que seria considerado essencial para atividade biológica; e (iv) característica do substituinte na posição 6 do anel quinolínico.

[018] Particularmente, os compostos revelados no artigo científico mencionado acima apresentam um derivado de

fenol ligado à posição 2, em contraste com o grupamento aromático que é diretamente ligado a esta posição nos compostos da presente invenção. O átomo de oxigênio do substituinte fenólico influencia propriedades importantes como capacidade de aceitar ligações de hidrogênio, número de ligações giratórias e polaridade, que seriam consideradas essenciais para a atividade biológica. Ademais, o substituinte ligado à posição 6 do anel quinolínico - e não posição 7, como os compostos da invenção - é um grupo ureia ligado a um anel benzênico, que apresenta potencial toxicidade e é rapidamente metabolizado. Os compostos da invenção apresentam substituintes menos reativos e na posição 7 do anel quinolínico.

[019] O documento patentário WO 2018/237349, intitulado "*INHIBITORS OF TYPED 1 METHIONYL-TRNA SYNTHETASE AND METHODS OF USING THEM*", revela compostos inibidores da metionil-tRNA sintetase tipo 1 que são úteis no tratamento de, dentre outros, infecções causadas pelo *T. cruzi*, tendo o composto N-[2-([5-cloro-1H-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]metil)-5-(2-cloro-4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]acetamida apresentado resultados promissores quanto à inibição de *T. cruzi*.

[020] Contudo, o composto N-[2-([5-cloro-1H-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]metil)-5-(2-cloro-4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]acetamida (e os demais compostos revelados no documento patentário mencionado acima) possui uma estrutura altamente diferente daquela dos compostos da presente invenção. O núcleo principal dos compostos do WO 2018/237349 não é uma quinolina, mas uma quinolinona. Tal mudança altera a

disposição de elétrons no anel, o formato e a geometria da molécula, além de introduzir um átomo de oxigênio polar ao anel, alterando os potenciais pontos de interação com um sítio biológico.

[021] Além disso, os compostos apresentam padrão de substituição bastante distinto, contendo um grupo aromático na posição 1 (no átomo de nitrogênio) e não na posição 2, como os compostos da presente invenção. Estes substituintes possuem, ainda, um grupo metileno conectando o núcleo de quinolinona e o substituinte heterocíclico. Ademais, apesar de o composto possuir um grupo na posição 7, é um anel de benzeno diretamente ligado ao núcleo de quinolinona - ou seja, não há uma porção ureia nos compostos revelados no WO 2018/237349.

[022] Ainda, o composto N-[2-([5-cloro-1H-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il]metil)-5-(2-cloro-4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]acetamida possui um sistema carbonílico α,β -insaturado, potencialmente capaz de reagir com diferentes alvos no organismo e de ser metabolizado, tornando o composto altamente reativo.

[023] Por fim, o artigo de revisão intitulado "*A comprehensive review on the biological interest of quinoline and its derivatives*", de 2020, traz um apanhado sobre as propriedades biológicas de derivados de quinolinas, ensinando que tais compostos apresentam propriedades contra protozoários, dentre eles o *Trypanosoma cruzi*.

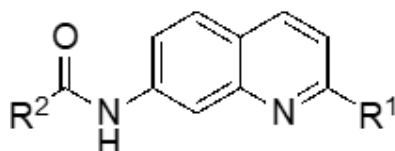
[024] O núcleo de quinolina é encontrado em diversos produtos naturais, como da quinina, utilizada ancestralmente como tratamento da malária, e é natural a extensão do uso dessa classe de compostos para outras enfermidades. Todavia,

os compostos apresentados no referido artigo de revisão diferem em graus e padrões de substituição do anel principal, além de serem demasiadamente menos potentes do que os compostos apresentados nesta invenção.

[025] O composto 1 da presente invenção foi testado *in vitro* na cepa Tulahuen, e demonstrou uma potência consideravelmente maior do que o composto de referência utilizado, o fármaco benzonidazol. Tal disparidade foi tão alta que, na concentração testada, não foi possível obter-se com confiança o valor de IC₅₀ deste composto. O composto 1 foi então testado sobre outras cepas do *T. cruzi*: Y H10, ARMA 13 cl1 e CL Brener. É intrinsecamente complexo desenvolver um composto capaz de agir sobre diferentes cepas de um mesmo parasita, e o composto 1 não apenas foi capaz de atingir este objetivo, mas se mostrou 100 vezes mais potente do que o benzonidazol, atingindo valores de pIC₅₀ na faixa de 7,0 (pIC₅₀ próximos de 5,4 para benzonidazol). O composto 1 foi também testado *in vivo* em modelos de camundongos fêmeas Balb/c infectados com a cepa Y do parasita. Tais resultados mostraram que o composto foi tão eficaz quanto o benzonidazol.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[026] A presente invenção tem por objetivo propor, em uma primeira modalidade, compostos de Fórmula (I):



em que

R¹ é selecionado de arila ou heteroarila de 6 membros, em que a heteroarila compreendeum ou dois átomos de

nitrogênio, em que a arila e a heteroarila são substituídas ou não substituídas com um halogênio; e

(i) R^2 é uma heterociclila de 4 a 6 membros compreendendo um ou dois heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio e oxigênio, em que um heteroátomo é um nitrogênio por meio do qual R^2 está ligado ao restante da molécula,

em que a heterociclila é substituída ou não substituída com um substituinte selecionado a partir de halogênio ou C_1 - C_6 alcóxi; ou

(ii) R^2 é $^*-NH-R^3$, em que R^3 é uma heteroarila de 5 membros compreendendo um ou dois átomos de nitrogênio, substituída ou não substituída, em um átomo de carbono ou no nitrogênio, com uma C_1 - C_6 alquila,

em que a C_1 - C_6 alquila é substituída ou não substituída com um halogênio,

em que $*$ representa o ponto de ligação; ou

(iii) R^2 é $^*-NH-R^4$, em que R^4 é uma C_1 - C_6 alquila substituída ou não substituída com um substituinte selecionado a partir de halogênio ou hidróxi,

em que $*$ representa o ponto de ligação,

ou sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[027] Ainda, a presente invenção propõe uma composição farmacêutica compreendendo os compostos de Fórmula (I) da presente invenção e um excipiente farmaceuticamente aceitável, além do uso dos compostos de Fórmula (I) para preparar um medicamento para o tratamento de uma doença causada por um protozoário da ordem Trypanosomatida.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[028] Para obter uma total e completa visualização do

objetivo desta invenção, são apresentadas as figuras as quais se faz referências, conforme segue.

[029] A Figura 1 apresenta os resultados de um ensaio celular de inibição do composto 1 sobre infecção causada por *Trypanosoma cruzi* (cepa Tulahuen) em comparação com a inibição com o composto de referência benzonidazol sob diferentes concentrações.

[030] A Figura 2 apresenta os resultados de um ensaio celular de inibição do composto 2 sobre infecção causada por *Trypanosoma cruzi* (cepa Tulahuen) em comparação com a inibição com o composto de referência benzonidazol sob diferentes concentrações.

[031] A Figura 3 apresenta os resultados de um ensaio celular de inibição do composto 3 sobre infecção causada por *Trypanosoma cruzi* (cepa Tulahuen) em comparação com a inibição com o composto de referência benzonidazol sob diferentes concentrações.

[032] A Figura 4 apresenta os resultados de um ensaio celular de inibição do composto 4 sobre infecção causada por *Trypanosoma cruzi* (cepa Tulahuen) em comparação com a inibição com o composto de referência benzonidazol sob diferentes concentrações.

[033] A Figura 5 apresenta os resultados de um ensaio celular de inibição do composto 5 sobre infecção causada por *Trypanosoma cruzi* (cepa Tulahuen) em comparação com a inibição com o composto de referência benzonidazol sob diferentes concentrações.

[034] A Figura 6 apresenta os resultados de um ensaio celular de inibição do composto 6 sobre infecção causada por *Trypanosoma cruzi* (cepa Tulahuen) em comparação com a

inibição com o composto de referência benzonidazol sob diferentes concentrações.

[035] A Figura 7 apresenta os resultados de um ensaio celular de inibição do composto 7 sobre infecção causada por *Trypanosoma cruzi* (cepa Tulahuen) em comparação com a inibição com o composto de referência benzonidazol sob diferentes concentrações.

[036] A Figura 8 apresenta os resultados de um ensaio celular de inibição do composto 8 sobre infecção causada por *Trypanosoma cruzi* (cepa Tulahuen) em comparação com a inibição com o composto de referência benzonidazol sob diferentes concentrações.

[037] A Figura 9 representa graficamente a curva de parasitemia obtida em um ensaio *in vivo* comparando diferentes doses do composto 1, isoladamente, e em combinação com o benzonidazol, administrado pela via oral a camundongos infectados com a cepa Y de *T. cruzi*.

[038] A Figura 10 mostra o espectro de RMN de hidrogênio (^1H RMN) do composto 1 ((*S*)-3-fluoro-*N*-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida).

[039] A Figura 11 mostra o espectro obtido por espectrometria de massas por ionização *electrospray* (ESI-MS) do composto 1 ((*S*)-3-fluoro-*N*-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida).

[040] A Figura 12 mostra o cromatograma da análise de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), realizada com 5-100% Hex:iPrOH, do composto 1 ((*S*)-3-fluoro-*N*-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida).

[041] A Figura 13 mostra o espectro de RMN de hidrogênio (^1H RMN) do composto 2 ((*S*)-3-fluoro-*N*-(2-(4-

fluorofenil)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida).

[042] A Figura 14 mostra o espectro de RMN de carbono (^{13}C RMN) do composto 2 ((S)-3-fluoro-N-(2-(4-fluorofenil)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida).

[043] A Figura 15 mostra o espectro de ESI-MS do composto 2 ((S)-3-fluoro-N-(2-(4-fluorofenil)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida).

[044] A Figura 16 mostra o cromatograma da análise de CLAE, realizada com 5-100% Hex:iPrOH, do composto 2 ((S)-3-fluoro-N-(2-(4-fluorofenil)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida).

[045] A Figura 17 mostra o espectro de RMN de hidrogênio (^1H RMN) do composto 7 ((S)-3-fluoro-N-(2-(pirimidin-5-il)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida).

[046] A Figura 18 mostra o espectro de RMN de carbono (^{13}C RMN) do composto 7 ((S)-3-fluoro-N-(2-(pirimidin-5-il)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida).

[047] A Figura 19 mostra o espectro de ESI-MS do composto 7 ((S)-3-fluoro-N-(2-(pirimidin-5-il)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida).

[048] A Figura 20 mostra o cromatograma da análise de CLAE, realizada com 5-100% $\text{H}_2\text{O}:\text{ACN}$, do composto 7 ((S)-3-fluoro-N-(2-(pirimidin-5-il)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida).

[049] A Figura 21 mostra o espectro de RMN de hidrogênio (^1H RMN) do composto 8 ((S)-3-fluoro-N-(2-(pirazin-2-il)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida).

[050] A Figura 22 mostra o espectro de RMN de carbono (^{13}C RMN) do composto 8 ((S)-3-fluoro-N-(2-(pirazin-2-il)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida).

[051] A Figura 23 mostra o espectro de ESI-MS do composto 8 ((*S*)-3-fluoro-N-(2-(pirazin-2-il)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida).

[052] A Figura 24 mostra o cromatograma da análise de CLAE, realizada com 5-100% H₂O:ACN, do composto 8 ((*S*)-3-fluoro-N-(2-(pirazin-2-il)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida).

[053] A Figura 25 mostra o espectro de RMN de hidrogênio (¹H RMN) do composto 3 ((*S*)-3-fluoro-N-(2-(piridin-3-il)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida).

[054] A Figura 26 mostra o espectro de RMN de carbono (¹³C RMN) do composto 3 ((*S*)-3-fluoro-N-(2-(piridin-3-il)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida).

[055] A Figura 27 mostra o espectro de ESI-MS do composto 3 ((*S*)-3-fluoro-N-(2-(piridin-3-il)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida).

[056] A Figura 28 mostra o cromatograma da análise de CLAE, realizada com 5-100% H₂O:ACN, do composto 3 ((*S*)-3-fluoro-N-(2-(piridin-3-il)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida).

[057] A Figura 29 mostra o espectro de RMN de hidrogênio (¹H RMN) do composto 5 (1-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)ureia).

[058] A Figura 30 mostra o espectro de RMN de carbono (¹³C RMN) do composto 5 (1-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)ureia).

[059] A Figura 31 mostra o espectro de ESI-MS do composto 5 (1-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)ureia).

[060] A Figura 32 mostra o cromatograma da análise de CLAE, realizada com 5-100% H₂O:ACN, do composto 5 (1-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)ureia).

[061] A Figura 33 mostra o espectro de RMN de hidrogênio (¹H RMN) do composto 4 (N-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)morfolino-4-carboxamida).

[062] A Figura 34 mostra o espectro de RMN de carbono (¹³C RMN) do composto 4 ((N-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)morfolino-4-carboxamida).

[063] A Figura 35 mostra o espectro de ESI-MS do composto 4 (N-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)morfolino-4-carboxamida).

[064] A Figura 36 mostra o cromatograma da análise de CLAE, realizada com 5-100% H₂O:ACN, do composto 4 (N-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)morfolino-4-carboxamida).

[065] A Figura 37 mostra o espectro de RMN de hidrogênio (¹H RMN) do composto 6 (1-(3-(*terc*-butil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)ureia).

[066] A Figura 38 mostra o espectro de RMN de carbono (¹³C RMN) do composto 6 (1-(3-(*terc*-butil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)ureia).

[067] A Figura 39 mostra o espectro de ESI-MS do composto 6 (1-(3-(*terc*-butil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)ureia).

[068] A Figura 40 mostra o cromatograma da análise de CLAE, realizada com 5-100% H₂O:ACN, do composto 6 (1-(3-(*terc*-butil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)ureia).

[069] A Figura 41 mostra o espectro de RMN de

hidrogênio (^1H RMN) do composto 9 (*N*-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxamida).

[070] A Figura 42 mostra o espectro de RMN de carbono (^{13}C RMN) do composto 9 (*N*-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxamida).

[071] A Figura 43 mostra o espectro de ESI-MS do composto 9 (*N*-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxamida).

[072] A Figura 44 mostra o cromatograma da análise de CLAE, realizada com 5-100% $\text{H}_2\text{O}:\text{ACN}$, do composto 9 (*N*-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxamida).

[073] A Figura 45 mostra o espectro de RMN de hidrogênio (^1H RMN) do composto 10 (*N*-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida).

[074] A Figura 46 mostra o espectro de RMN de carbono (^{13}C RMN) do composto 10 (*N*-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida).

[075] A Figura 47 mostra o espectro de ESI-MS do composto 10 (*N*-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida).

[076] A Figura 48 mostra o cromatograma da análise de CLAE, realizada com 5-100% $\text{H}_2\text{O}:\text{ACN}$, do composto 10 (*N*-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida).

[077] A Figura 49 mostra o espectro de ESI-MS do composto 11 ((*S*)-*N*-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)-3-metoxipirrolidina-1-carboxamida).

[078] A Figura 50 mostra o espectro de RMN de hidrogênio (^1H RMN) do composto 12 ((*S*)-1-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)-3-(2-fluoro-3-hidroxipropil)ureia).

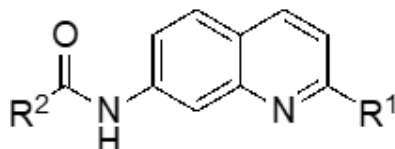
[079] A Figura 51 mostra o espectro de RMN de carbono (^{13}C RMN) do composto 12 ((*S*)-1-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)-3-(2-fluoro-3-hidroxipropil)ureia).

[080] A Figura 52 mostra o espectro de ESI-MS do composto 12 ((*S*)-1-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)-3-(2-fluoro-3-hidroxipropil)ureia).

[081] A Figura 53 refere-se a um esquema sintético para a obtenção dos compostos de Fórmula (I).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[082] A presente invenção refere-se, em uma primeira modalidade, a compostos de Fórmula (I):



Fórmula (I)

em que

R¹ é selecionado de arila ou heteroarila de 6 membros, em que a heteroarila compreende um ou dois átomos de nitrogênio, em que a arila e a heteroarila são substituídas ou não substituídas com um halogênio; e

(i) R² é uma heterociclila de 4 a 6 membros compreendendo um ou dois heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio e oxigênio, em que um heteroátomo é um nitrogênio por meio do qual R² está ligado ao restante da molécula,

em que a heterociclila é substituída ou não substituída com um substituinte selecionado a partir de halogênio ou C₁-C₆alcóxi; ou

(ii) R² é *-NH-R³, em que R³ é uma heteroarila de 5 membros compreendendo um ou dois átomos de nitrogênio, substituída ou não substituída, em um átomo de carbono ou no nitrogênio, com uma C₁-C₆alquila,

em que a C₁-C₆alquila é substituída ou não substituída com um halogênio,

em que * representa o ponto de ligação; ou

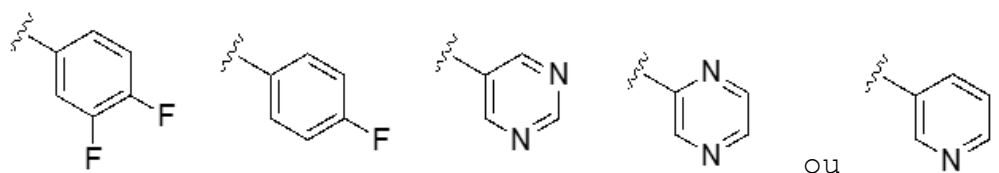
(iii) R² é *-NH-R⁴, em que R⁴ é uma C₁-C₆alquila substituída ou não substituída com um substituinte selecionado a partir de halogênio ou hidróxi,

em que * representa o ponto de ligação,

ou sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[083] Em uma modalidade preferencial, R¹ é selecionado a partir de fenila, substituída ou não substituída com halogênio, piridinila, pirazinila ou pirimidila. Mais preferencialmente, R¹ é uma fenila halo-substituída, ainda mais preferencialmente fluoro-substituída.

[084] Em uma modalidade preferencial, R¹ é selecionado a partir de



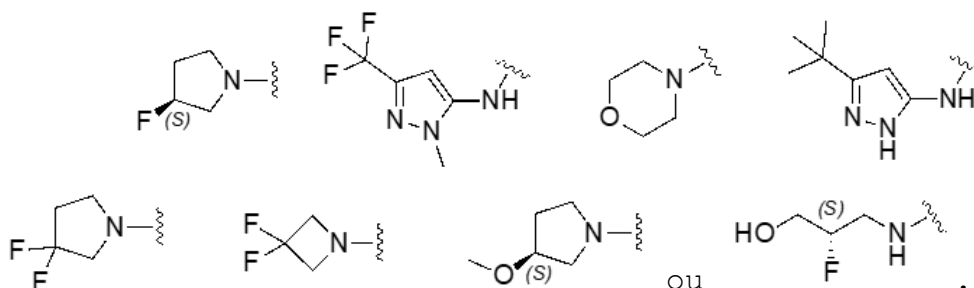
[085] Em uma modalidade preferencial, R² é uma pirrolidinila, substituída ou não substituída, uma azetidinila, substituída ou não substituída, ou uma morfolinila. Mais preferencialmente, R² é uma pirrolidinila substituída com flúor ou metóxi ou uma azetidinila

substituída com flúor.

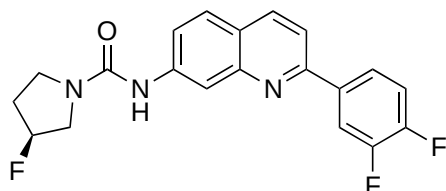
[086] Em uma modalidade preferencial alternativa, R^2 é $^*-NH-R^3$ e R^3 é uma pirazolila substituída ou não substituída por uma C_1-C_6 alquila, em que a C_1-C_6 alquila é substituída ou não substituída com um halogênio. Particularmente, a substituição com a C_1-C_6 alquila ocorre por meio de um anel de carbono ou de nitrogênio do anel pirazólico. Mais preferencialmente, a C_1-C_6 alquila é fluoro-substituída.

[087] Em uma modalidade preferencial alternativa, R^2 é $^*-NH-R^4$, em que R^4 é uma C_1-C_6 alquila fluoro- ou hidróxi-substituída.

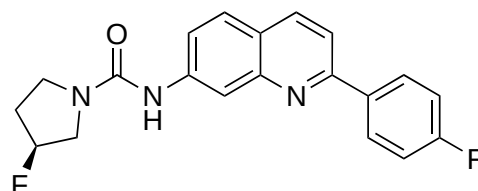
[088] Em uma modalidade preferencial, R^2 é selecionado a partir de:



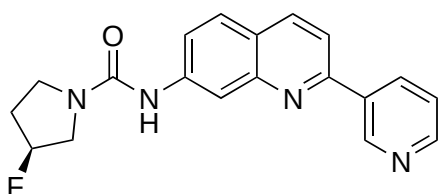
[089] Em uma modalidade ainda mais preferencial, o composto de Fórmula (I) é um dos seguintes compostos, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos:



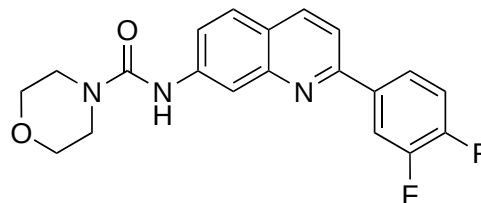
Composto 1



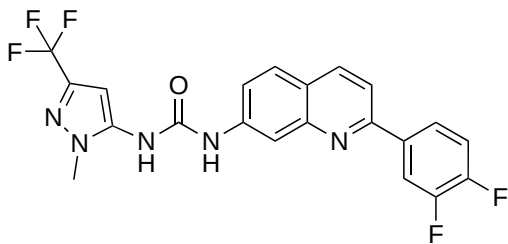
Composto 2



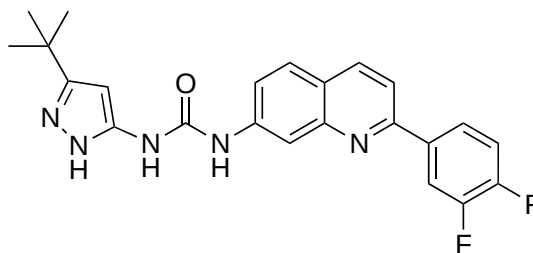
Composto 3



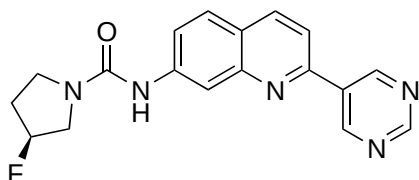
Composto 4



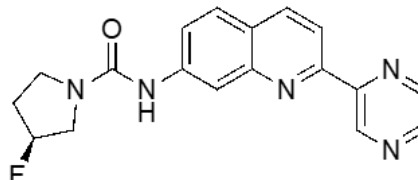
Composto 5



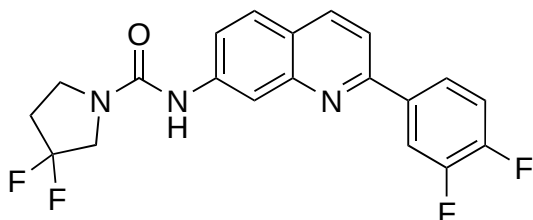
Composto 6



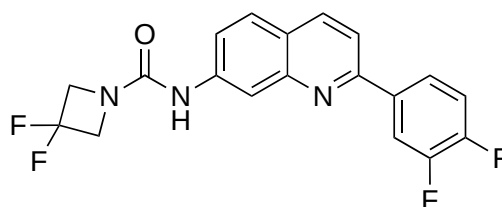
Composto 7



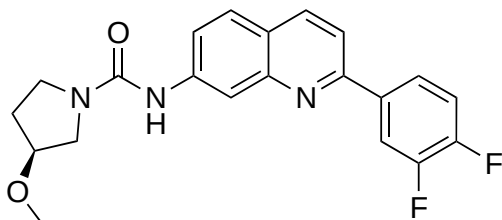
Composto 8



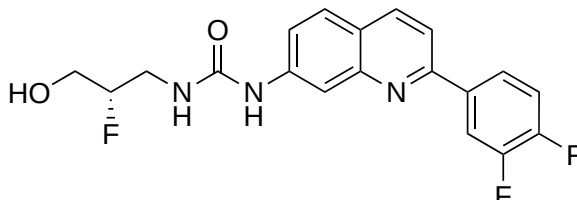
Composto 9



Composto 10



Composto 11



Composto 12

[090] Em uma modalidade ainda mais preferencial, o composto de Fórmula (I) é o composto 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[091] Em uma modalidade ainda mais preferencial, o composto de Fórmula (I) é o composto 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[092] Em uma modalidade ainda mais preferencial, o composto de Fórmula (I) é o composto 3 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[093] Em uma modalidade ainda mais preferencial, o

composto de Fórmula (I) é o composto 4 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[094] No contexto da invenção, sais farmaceuticamente adequados são sais utilizados comumente na indústria farmacêutica que não apresentam efeitos tóxicos, nocivos ou biologicamente indesejáveis, como, por exemplo, hidrocloreto, cloridrato, brometo, iodeto, sulfato, besilato, mesilato, fumarato, hemi-fumarato, acetato, trifluoroacetato, citrato, malato, malonato, tartarato, lactato, gluconato, benzoato, olaxato, fosfato, difosfato, trifosfato, succinato, nitrato, benzenossulfato, metanossulfato, p-toluenossulfonato, naftalenodissulfato, salicilato, propionato, piruvato, adipato, ascorbato, dentre outros.

[095] No contexto da invenção, "arila" é um anel aromático monocíclico sem heteroátomos. Por exemplo, fenila.

[096] No contexto da invenção, "heteroarila" é um anel aromático monocíclico com um ou mais heteroátomos. Por exemplo, uma piridinila, pirazinila, pirimidila ou pirazolila.

[097] No contexto da invenção, "heterociclila" é um sistema cíclico alifático com um ou mais heteroátomos. Por exemplo, uma pirrolidina, azeitidinila e morfolinila.

[098] No contexto da invenção, " C_1 - C_6 alquila" é uma cadeia alifática contendo 1 a 6 átomos de carbono, reta ou ramificada.

[099] No contexto da invenção, " C_1 - C_6 alcóxi" é substituinte *-O- C_1 - C_6 alquila, em que * representa o ponto de ligação ao restante da molécula e " C_1 - C_6 alquila" é uma cadeia alifática contendo 1 a 6 átomos de carbono, reta ou

ramificada.

[100] No contexto da invenção, "*halo-substituído*" e "*substituído com halogênio*" devem ser interpretados como sinônimos e indicam que o radical apresenta um ou mais átomos de hidrogênio substituídos por um átomo de halogênio.

[101] No contexto da invenção, "*fluoro-substituído*" e "*substituído com flúor*" devem ser interpretados como sinônimos e indicam que o radical apresenta um ou mais átomos de hidrogênio substituídos por um flúor.

[102] No contexto da invenção, "*hidróxi-substituído*" e "*substituído com hidroxila*" devem ser interpretados como sinônimos e indicam que o radical apresenta um ou mais átomos de hidrogênio substituídos por uma hidroxila.

[103] Os compostos de Fórmula (I) podem ser preparados a partir de reações de Friedländer, conforme esquema reacional representado na Figura 53, em que o 2,4-diaminobenzaldeído, que está comercialmente disponível, é utilizado como bloco construtor do grupo quinolina pela combinação com diferentes cetonas aromáticas. A variação do grupo R¹ produziu quinolinas com diferentes padrões de substituição nesta porção da molécula. A reação é catalisada por uma base inorgânica (KOH) em tolueno, sob agitação e sob refluxo constantes por cerca de 16 horas. O produto obtido é o intermediário 7-amino-2-arylquinolina, que, após isolado e purificado, é reagido com uma segunda amina (primária, secundária ou aromática) na presença de trifosgênio para formação do grupo ureia observado nos compostos de Fórmula (I). Da mesma maneira, diferentes aminas levam a diferentes padrões de substituição na porção R² dos compostos.

[104] Em uma segunda modalidade, a presente invenção

se refere a uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[105] O excipiente farmaceuticamente aceitável pode ser selecionado a partir de veículos, agentes de enchimento, aglutinantes, desintegrantes, deslizantes, lubrificantes, umectantes, tampões, conservantes, corantes, aromatizantes, edulcorantes, espessantes, emulsificantes e antioxidantes.

[106] Exemplos de veículos adequados são xarope simples, sorbitol a 70%, glicerina, água purificada, álcool, óleo de milho, óleo de algodão, álcool isopropílico, óleo mineral, ácido oleico, óleo de amendoim e água para injeção.

[107] Exemplos de agentes de enchimento adequados são lactose, fosfato de cálcio tribásico, amido, manitol, sulfato de cálcio, celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, sorbitol, sacarose e glicose.

[108] Exemplos de aglutinantes adequados são etilcelulose, gelatina, metilcelulose, polivinilpirrolidona, amido, amido pré-gelatinizado, hidroxipropilmetilcelulose, polietilenoglicol e sacarose.

[109] Exemplos de desintegrantes adequados são amido, carboximetilcelulose sódica, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, glicolato de amido sódico e crospovidona.

[110] Exemplos de deslizantes e lubrificantes adequados são dióxido de silício coloidal, talco, ácido esteárico, laurilsulfato de sódio e octadecil fumarato de sódio.

[111] Exemplos de umectantes adequados são glicerina,

propilenoglicol, sorbitol e etilenoglicol. Exemplos de tampões adequados são tampões de fosfato, acetato e de citrato.

[112] Exemplos de espessantes adequados são álcool cetílico, cera branca, cera amarela, álcool estearílico, parafina, cera microcristalina, cera de ésteres cetílicos, gomas e pectinas.

[113] Exemplos de emulsificantes adequados são monoestearato de glicerila, álcool cetílico, polissorbato 80, carboximetilcelulose sódica, alginato e pectina.

[114] Exemplos de conservantes e antioxidantes adequados são ácido benzoico, benzoato de sódio, butilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, etilparabeno, propionato de sódio, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, álcool benzílico, cloreto de cetilpiridíneo, clorobutanol, butilhidroxianisol-BHA, butilhidroxitolueno-BHT, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbila, metabissulfito de sódio, EDTA, ácido cítrico, cisteína, vitamina C, metabissulfito de sódio, cisteína e tiosulfato de sódio e vitamina E.

[115] Exemplos de corantes adequados são vermelho eosina, azul indigotina, óxido de ferro preto e dióxido de titânio. Exemplos de edulcorantes adequados são aspartame, dextrose, manitol, sorbitol, sacarina, ciclamato sódico, açúcar, acessulfame de potássio, sucralose e esteviosídeo. Exemplos adequados de aromatizantes são baunilha, mentol, óleo de canela, óleo de anis e cacau.

[116] A composição farmacêutica da presente invenção pode estar na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, drágeas, pastilhas, de um xarope, suspensões,

soluções ou emulsões. Alternativamente, a composição farmacêutica pode estar na forma de um líquido como uma solução ou suspensão para administração intravenosa, intramuscular ou subcutânea.

[117] As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser preparadas por métodos bem conhecidos na técnica.

[118] Em uma terceira modalidade, a presente invenção se refere ao uso de um composto de Fórmula (I) na preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença causada por um protozoário da ordem Trypanosomatida.

[119] Os protozoários da ordem Trypanosomatida são um grupo de organismos unicelulares caracterizados por apresentarem um único flagelo (ou cílio) que se estende do corpo celular e uma morfologia particular do cinetoplasto, uma organela mitocondrial única, que contém DNA. Em uma modalidade preferencial, o protozoário da ordem Trypanosomatida é do gênero *Trypanosoma* ou *Leishmania*, preferencialmente do gênero *Trypanosoma*.

[120] Em uma modalidade ainda mais preferencial, o protozoário é *Trypanosoma cruzi* ou *Trypanosoma brucei* e a doença é doença de Chagas ou doença do sono, respectivamente. Ainda mais preferencialmente, o protozoário é *T. cruzi* e a doença é doença de Chagas.

[121] Para demonstrar o potencial da presente invenção, as modalidades elencadas acima serão mais detalhadamente descritas, assim como os resultados obtidos. Cabe ressaltar que a descrição a seguir tem apenas a finalidade de elucidar o entendimento da invenção proposta e revelar, de forma mais detalhada, a concretização da

invenção sem limitá-la aos mesmos. Dessa forma, variáveis similares aos exemplos também estão englobadas no escopo da invenção.

EXEMPLOS DE CONCRETIZAÇÃO

Métodos Analíticos

Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

[122] O método de análise utilizado consistiu em uma rampa partindo de 5% do eluente B (iPrOH) em A (Hex) até 100% de B por 30 minutos. O espectro foi avaliado por meio de uma varredura entre os comprimentos de onda de 200 a 400 nm, sendo considerados puros os compostos com bandas cromatográficas com % Área $\geq$ 95%. Alternativamente, um gradiente composto por A (ACN) e B (H₂O), nas mesmas condições, também foi empregado em alguns casos.

Abreviações:

Hex = Hexano;

ACN = Acetonitrila;

iPrOH = Isopropanol;

H₂O = água.

Espectrometria de massas por eletrospray (ESI-MS)

[123] Para confirmação da identidade do composto, cerca de 0,5 mg de cada composto foi diluído em 1 mL de metanol (grau HPLC) e injetado por infusão direta, sendo analisadas as massas no modo positivo, majoritariamente.

Determinação do ponto de fusão

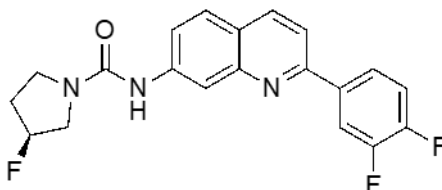
[124] Os compostos foram submetidos a uma rampa de aquecimento de 2°C por minuto até que se observasse a transição de fases.

Purificação por cromatografia em coluna

[125] Os compostos intermediários e finais foram

purificados por cromatografia flash utilizando-se sílica gel (60 Å) e um gradiente de hexano com acetato de etila, especificado abaixo para cada exemplo.

Exemplo 1: Preparação do Composto 1: (S)-3-fluoro-N-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida

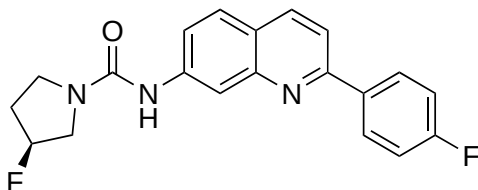


[126] Uma mistura de 2,4-diaminobenzaldeído (68,0 mg, 0,5 mmol, 1 equivalente), 3,4-difluoroacetofenona (156 mg, 1.0 mmol, 2 equivalentes), KOH (33,6 mg, 0,6 mmol, 1,2 equivalentes) e tolueno (10 mL) foi aquecida (110°C) sob refluxo por 16 horas. A reação foi arrefecida à temperatura ambiente e, então, foram adicionados água (5 mL) e uma solução saturada de NH₄Cl (5 mL), seguida pela extração com acetato de etila (3 x 10 mL). Os resíduos insolúveis foram filtrados com celite. A fase orgânica foi lavada com água, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Em seguida, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (20 - 30% hexano/acetato de etila), levando à obtenção do composto 2-(3,4-difluorofenil)-quinolin-7-amina como um sólido amarelado (97 mg, 76% de rendimento).

[127] A 2-(3,4-difluorofenil)-quinolin-7-amina (30,4 mg, 0,12 mmol, 1 equivalente) foi diluída em diclorometano seco (5 mL) e colocada sob atmosfera de argônio, e a temperatura diminuída para 0°C. Trifosgênio (36,0 mg, 0,12 mmol, 1 equivalente) foi cuidadosamente adicionado à solução, seguido pela adição de N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,2 mL, 0,48 mmol, 4 equivalentes). Após 30 minutos,

a (S)-3-fluoropirrolidina (31,0 mg, 0,24 mmol, 2 equivalentes) foi adicionada gota a gota e a reação foi mantida sob agitação durante a noite. A mistura de reação foi então diluída em água e a fase aquosa foi separada e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro, o solvente evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em coluna (50 - 60% hexano/acetato de etila), resultando no Composto 1 como um sólido alaranjado (40 mg, 90% de rendimento).

Exemplo 2: Preparação do Composto 2: (S)-3-fluoro-N-(2-(4-fluorofenil)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida

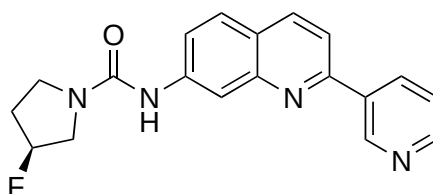


[128] Uma mistura de 2,4-diaminobenzaldeído (68,0 mg, 0,5 mmol, 1 equivalente), 4-fluoroacetofenona (138 mg, 1 mmol, 2 equivalentes), KOH (33,6 mg, 0,6 mmol, 1,2 equivalentes) e tolueno (10 mL) foi aquecida (110°C) sob refluxo por 16 horas. A reação foi arrefecida à temperatura ambiente e, então, foram adicionados água (5 mL) e uma solução saturada de NH₄Cl (5 mL), seguida pela extração com acetato de etila (3 x 10 mL). Os resíduos insolúveis foram filtrados com celite. A fase orgânica foi lavada com água, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Em seguida, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (30 - 40% hexano/acetato de etila), levando à obtenção do composto 2-(4-fluorofenil)-quinolin-7-amina como um sólido amarelado (82 mg, 69% de rendimento).

[129] A 2-(4-fluorofenil)-quinolin-7-amina (37,8 mg,

0,16 mmol, 1 equivalente) foi diluída em diclorometano seco (5 mL) e colocada sob atmosfera de argônio, e a temperatura diminuída para 0°C. Trifosgênio (47,5 mg, 0,16 mmol, 1 equivalente) foi cuidadosamente adicionado à solução, seguido pela adição de N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,3 mL, 0,64 mmol, 4 equivalentes). Após 30 minutos, a (S)-3-fluoropirrolidina (40,2 mg, 0,32 mmol, 2 equivalentes) foi adicionada gota a gota e a reação foi mantida sob agitação durante a noite. A mistura de reação foi então diluída em água e a fase aquosa foi separada e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro, o solvente evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em coluna (60 - 70% hexano/acetato de etila), resultando no Composto 2 como um sólido alaranjado (46 mg, 82% de rendimento).

Exemplo 3: Preparação do Composto 3: (S)-3-fluoro-N-(2-(piridin-3-il)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida

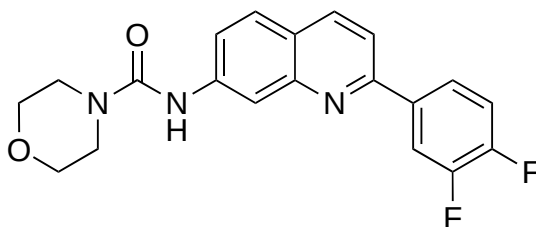


[130] Uma mistura de 2,4-diaminobenzaldeído (68,0 mg, 0,5 mmol, 1 equivalente), 1-(piridin-3-il)-etan-1-ona (121 mg, 1.0 mmol, 2 equivalentes), KOH (33,6 mg, 0,6 mmol, 1,2 equivalentes) e tolueno (10 mL) foi aquecida (110°C) sob refluxo por 16 horas. A reação foi arrefecida à temperatura ambiente e, então, foram adicionados água (5 mL) e uma solução saturada de NH₄Cl (5 mL), seguida pela extração com acetato de etila (3 x 10 mL). Os resíduos insolúveis foram filtrados com celite. A fase orgânica foi lavada com água, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Em

seguida, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (80 - 90% hexano/acetato de etila), levando à obtenção do composto 2-(piridin-3-il)-quinolin-7-amina como um sólido amarelado (73 mg, 43% de rendimento).

[131] A 2-(piridin-3-il)-quinolin-7-amina (73 mg, 0,33 mmol, 1 equivalente) foi diluída em diclorometano seco (5 mL) e colocada sob atmosfera de argônio, e a temperatura diminuída para 0°C. Trifosgênio (98,0 mg, 0,33 mmol, 1 equivalente) foi cuidadosamente adicionado à solução, seguido pela adição de N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,2 mL, 1,32 mmol, 4 equivalentes). Após 30 minutos, a (S)-3-fluoropirrolidina (83,0 mg, 0,66 mmol, 2 equivalentes) foi adicionada gota a gota e a reação foi mantida sob agitação durante a noite. A mistura de reação foi então diluída em água e a fase aquosa foi separada e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro, o solvente evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em coluna (90 - 100% hexano/acetato de etila), resultando no Composto 3 como um sólido alaranjado (105,9 mg, 95% de rendimento).

Exemplo 4: Preparação do Composto 4: N-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)morfolina-4-carboxamida

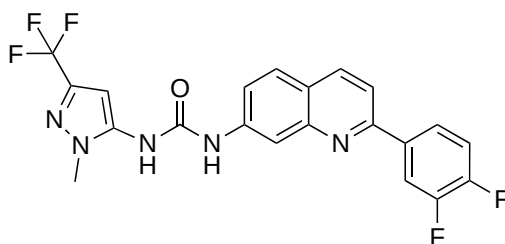


[132] O intermediário 2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-amina foi obtido conforme descrito anteriormente no Exemplo 1.

[133] A 2-(3,4-difluorofenil)-quinolin-7-amina (100,0

mg, 0,39 mmol, 1 equivalente) foi diluída em diclorometano seco (5 mL) e colocada sob atmosfera de argônio, e a temperatura diminuída para 0°C. Trifosgênio (116,0 mg, 0,39 mmol, 1 equivalente) foi cuidadosamente adicionado à solução, seguido pela adição de trietilamina (TEA) (0,2 mL, 1,17 mmol, 3 equivalentes). Após 30 minutos, a morfolina (67 µL, 0,78 mmol, 2 equivalentes) foi adicionada gota a gota e a reação foi mantida sob agitação durante a noite. A mistura de reação foi então diluída em água e a fase aquosa foi separada e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro, o solvente evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em coluna (50 - 60% hexano/acetato de etila), resultando no Composto 4 como um sólido alaranjado (122,0 mg, 85% de rendimento).

Exemplo 5: Preparação do Composto 5: 1-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)ureia

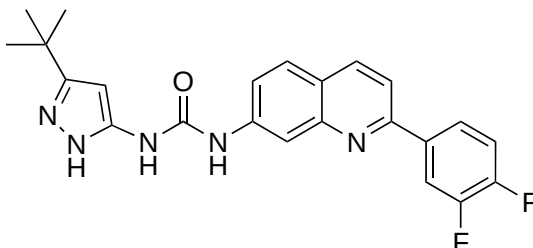


[134] O intermediário 2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-amina foi obtido conforme descrito anteriormente no Exemplo 1.

[135] A 2-(3,4-difluorofenil)-quinolin-7-amina (146,0 mg, 0,57 mmol, 1 equivalente) foi diluída em uma mistura de tetrahidrofurano (THF) e acetonitrila (MeCN) (9 mL, 2:1) e colocada sob atmosfera de argônio, e a temperatura diminuída para 0°C. Trifosgênio (169,0 mg, 0,57 mmol, 1 equivalente) foi cuidadosamente adicionado à solução, seguido pela adição

de trietilamina (TEA) (0,3 mL, 1,71 mmol, 3 equivalentes). Após 30 minutos, a 1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-amina (188 mg, 1,14 mmol, 2 equivalentes) foi adicionada gota a gota e a reação foi mantida sob agitação durante a noite na temperatura de 65°C. A mistura de reação foi então diluída em água e a fase aquosa foi separada e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro, o solvente evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em coluna (40 - 60% hexano/acetato de etila), resultando no Composto 5 como um sólido alaranjado (199,0 mg, 78% de rendimento).

Exemplo 6: Preparação do Composto 6: 1-(3-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)ureia

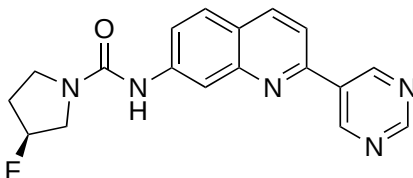


[136] O intermediário 2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-amina foi obtido conforme descrito anteriormente no Exemplo 1.

[137] A 2-(3,4-difluorofenil)-quinolin-7-amina (100,0 mg, 0,39 mmol, 1 equivalente) foi diluída em uma mistura de tetrahidrofurano (THF) e acetonitrila (MeCN) (7 mL, 2:1) e colocada sob atmosfera de argônio, e a temperatura diminuída para 0°C. Trifosgênio (116,0 mg, 0,39 mmol, 1 equivalente) foi cuidadosamente adicionado à solução, seguido pela adição de *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,3 mL, 1,17 mmol, 3 equivalentes). Após 30 minutos, a 3-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-5-amina (109 mg, 0,78 mmol, 2 equivalentes) foi adicionada

gota a gota e a reação foi mantida sob agitação durante a noite na temperatura de 65°C. A mistura de reação foi então diluída em água e a fase aquosa foi separada e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro, o solvente evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em coluna (40 - 60% hexano/acetato de etila), resultando no Composto 6 como um sólido alaranjado (141,0 mg, 86% de rendimento).

Exemplo 7: Preparação do Composto 7: (S)-3-fluoro-N-(2-pirimidin-5-il)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida

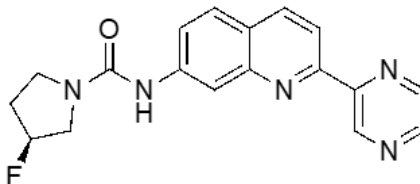


[138] Uma mistura de 2,4-diaminobenzaldeído (68,0 mg, 0,5 mmol, 1 equivalente), 1-(pirimidin-5-il)etan-1-ona (122 mg, 1 mmol, 2 equivalentes), KOH (33,6 mg, 0,6 mmol, 1,2 equivalentes) e tolueno (10 mL) foi aquecida (110°C) sob refluxo por 16 horas. A reação foi arrefecida à temperatura ambiente e, então, foram adicionados água (5 mL) e uma solução saturada de NH₄Cl (5 mL), seguida pela extração com acetato de etila (3 x 10 mL). Os resíduos insolúveis foram filtrados com celite. A fase orgânica foi lavada com água, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Em seguida, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (70 - 100% hexano/acetato de etila), levando à obtenção do composto 2-(pirimidin-5-il)quinolin-7-amina como um sólido amarelado (46 mg, 41% de rendimento).

[139] A 2-(pirimidin-5-il)quinolin-7-amina (46 mg, 0,21 mmol, 1 equivalente) foi diluída em diclorometano seco

(5 mL) e colocada sob atmosfera de argônio, e a temperatura diminuída para 0°C. Trifosgênio (63,0 mg, 0,21 mmol, 1 equivalente) foi cuidadosamente adicionado à solução, seguido pela adição de N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,2 mL, 0,84 mmol, 4 equivalentes). Após 30 minutos, a (S)-3-fluoropirrolidina (53,0 mg, 0,42 mmol, 2 equivalentes) foi adicionada gota a gota e a reação foi mantida sob agitação durante a noite. A mistura de reação foi então diluída em água e a fase aquosa foi separada e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro, o solvente evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em coluna (80 - 100% hexano/acetato de etila), resultando no Composto 7 como um sólido alaranjado (37,0 mg, 52% de rendimento).

Exemplo 8: Preparação do Composto 8: (S)-3-fluoro-N-(2-(pirazin-2-il)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida

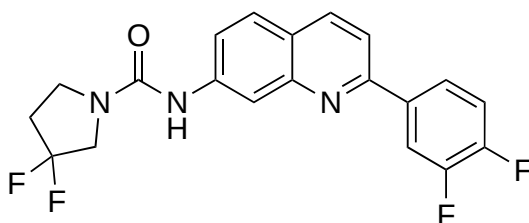


[140] Uma mistura de 2,4-diaminobenzaldeído (68,0 mg, 0,5 mmol, 1 equivalente), 1-(pirazin-2-il)etan-1-ona (122 mg, 1 mmol, 2 equivalentes), KOH (33,6 mg, 0,6 mmol, 1,2 equivalentes) e tolueno (10 mL) foi aquecida (110°C) sob refluxo por 16 horas. A reação foi arrefecida à temperatura ambiente e, então, foram adicionados água (5 mL) e uma solução saturada de NH₄Cl (5 mL), seguida pela extração com acetato de etila (3 x 10 mL). Os resíduos insolúveis foram filtrados com celite. A fase orgânica foi lavada com água, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob vácuo. Em

seguida, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (70 - 100% hexano/acetato de etila), levando à obtenção do composto 2-(pirazin-2-il)quinolin-7-amina como um sólido amarelado (62 mg, 56% de rendimento).

[141] A 2-(pirazin-2-il)quinolin-7-amina (62 mg, 0,28 mmol, 1 equivalente) foi diluída em diclorometano seco (5 mL) e colocada sob atmosfera de argônio, e a temperatura diminuída para 0°C. Trifosgênio (83,0 mg, 0,28 mmol, 1 equivalente) foi cuidadosamente adicionado à solução, seguido pela adição de N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,2 mL, 0,84 mmol, 3 equivalentes). Após 30 minutos, a (S)-3-fluoropirrolidina (70,0 mg, 0,56 mmol, 2 equivalentes) foi adicionada gota a gota e a reação foi mantida sob agitação durante a noite. A mistura de reação foi então diluída em água e a fase aquosa foi separada e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro, o solvente evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em coluna (80 - 100% hexano/acetato de etila), resultando no Composto 8 como um sólido alaranjado (74,0 mg, 79% de rendimento).

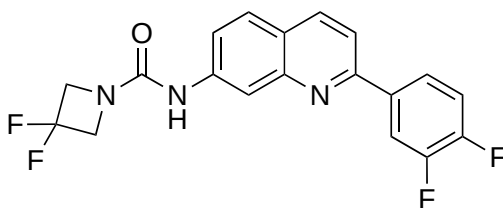
Exemplo 9: Preparação do Composto 9: N-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxamida



[142] O intermediário 2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-amina foi obtido conforme descrito anteriormente no Exemplo 1.

[143] A 2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-amina (120 mg, 0,47 mmol, 1 equivalente) foi diluída em diclorometano seco (5 mL) e colocada sob atmosfera de argônio, e a temperatura diminuída para 0°C. Trifosgênio (139,0 mg, 0,47 mmol, 1 equivalente) foi cuidadosamente adicionado à solução, seguido pela adição de N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,3 mL, 1,40 mmol, 3 equivalentes). Após 30 minutos, o cloridrato de 3,3-difluoropirrolidina (135,0 mg, 0,94 mmol, 2 equivalentes) foi adicionado gota a gota e a reação foi mantida sob agitação durante a noite. A mistura de reação foi então diluída em água e a fase aquosa foi separada e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro, o solvente evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em coluna (50 - 60% hexano/acetato de etila), resultando no Composto 9 como um sólido alaranjado (158,0 mg, 86% de rendimento).

Exemplo 10: Preparação do Composto 10: N-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida

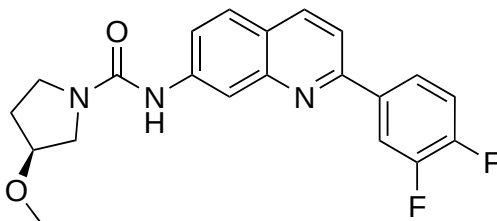


[144] O intermediário 2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-amina foi obtido conforme descrito anteriormente no Exemplo 1.

[145] A 2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-amina (120 mg, 0,47 mmol, 1 equivalente) foi diluída em diclorometano seco (5 mL) e colocada sob atmosfera de argônio, e a temperatura diminuída para 0°C. Trifosgênio (139,0 mg, 0,47

mmol, 1 equivalente) foi cuidadosamente adicionado à solução, seguido pela adição de N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,3 mL, 1,40 mmol, 3 equivalentes). Após 30 minutos, o cloridrato de 3,3-difluoroazetidina (122,0 mg, 0,94 mmol, 2 equivalentes) foi adicionado gota a gota e a reação foi mantida sob agitação durante a noite. A mistura de reação foi então diluída em água e a fase aquosa foi separada e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro, o solvente evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em coluna (40 - 60% hexano/acetato de etila), resultando no Composto 10 como um sólido alaranjado (125,0 mg, 71% de rendimento).

Exemplo 11: Preparação do Composto 11: (S)-N-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)-3-metoxipirrolidina-1-carboxamida

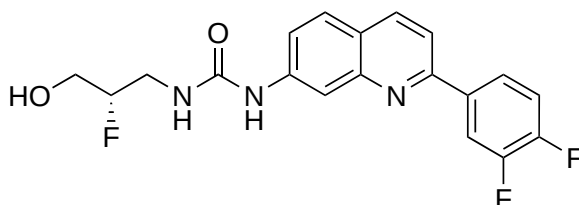


[146] O intermediário 2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-amina foi obtido conforme descrito anteriormente no Exemplo 1.

[147] A 2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-amina (150 mg, 0,58 mmol, 1 equivalente) foi diluída em diclorometano seco (5 mL) e colocada sob atmosfera de argônio, e a temperatura diminuída para 0°C. Trifosgênio (174,0 mg, 0,58 mmol, 1 equivalente) foi cuidadosamente adicionado à solução, seguido pela adição de N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,4 mL, 2,34 mmol, 4 equivalentes). Após 30 minutos, a (S)-3-metoxipirrolidina (161,0 mg, 1,17 mmol, 2

equivalentes) foi adicionada gota a gota e a reação foi mantida sob agitação durante a noite. A mistura de reação foi então diluída em água e a fase aquosa foi separada e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro, o solvente evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em coluna (80 - 100% hexano/acetato de etila), resultando no Composto 11 como um sólido alaranjado (168,0 mg, 76% de rendimento).

Exemplo 12: Preparação do Composto 12: (S)-1-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)-3-(2-fluoro-3-hidróxipropil)ureia



[148] O intermediário 2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-amina foi obtido conforme descrito anteriormente no Exemplo 1.

[149] A 2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-amina (150 mg, 0,58 mmol, 1 equivalente) foi diluída em diclorometano seco (5 mL) e colocada sob atmosfera de argônio, e a temperatura diminuída para 0°C. Trifosgênio (174,0 mg, 0,58 mmol, 1 equivalente) foi cuidadosamente adicionado à solução, seguido pela adição de N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,4 mL, 2,34 mmol, 4 equivalentes). Após 30 minutos, o (S)-3-amino-2-fluoropropan-1-ol (109,0 mg, 1,17 mmol, 2 equivalentes) foi adicionado gota a gota e a reação foi mantida sob agitação durante a noite. A mistura de reação foi então diluída em água e a fase aquosa foi separada e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi então seca

com sulfato de sódio anidro, o solvente evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em coluna (80 - 100% hexano/acetato de etila), resultando no Composto 12 como um sólido alaranjado (153,0 mg, 70% de rendimento).

[150] Os compostos foram devidamente identificados por ^1H RMN e ^{13}C RMN, tiveram seus pontos de fusão determinados, suas purezas verificadas por CLAE (5-100% Hex:iPrOH ou 5-100% H₂O:ACN), e a massa molecular confirmada por ESI-MS, conforme apresentado nas Figuras 10 a 52.

[151] Os compostos abaixo foram preparados de acordo com os procedimentos descritos acima. Os rendimentos dos intermediários 7-amino-2-arilquinolinas foram entre 40 e 76%. Os rendimentos da segunda reação, envolvendo a formação do grupo ureia, variaram entre 52 e 95%.

Tabela 1: Rendimentos dos compostos

Composto	Nome	Rendimento (%) *	Ponto de Fusão	Dados de CLAE
1	(S)-3-fluoro-N-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida	68	> 200°C	5-100% Hex:iPrOH, rt: 26,8 min; pureza: 100%
2	(S)-3-fluoro-N-(2-(4-fluorofenil)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida	57	> 200°C	5-100% Hex:iPrOH, rt: 27,2 min; pureza:

Composto	Nome	Rendimento (%) *	Ponto de Fusão	Dados de CLAE
				100%
3	(S)-3-fluoro-N-(2-(piridin-3-il)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida	41	193,4 - 194,0°C	5-100% H ₂ O:ACN, rt: 28,8 min; pureza: 99,7%
4	N-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)morfolina-4-carboxamida	65	> 200°C	5-100% H ₂ O:ACN, rt: 29,9 min; pureza: 98,5%
5	1-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)-3-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)ureia	59	> 200°C	5-100% H ₂ O:ACN, rt: 27,8 min; pureza: 100%
6	1-(3-(<i>terc</i> -butil)-1H-pirazol-5-il)-3-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)ureia	65	> 200°C	5-100% H ₂ O:ACN, rt: 28,7 min; pureza: 97,6%
7	(S)-3-fluoro-N-(2-	21	> 200°C	5-100%

Composto	Nome	Rendimento (%) *	Ponto de Fusão	Dados de CLAE
	(pirimidin-5-il)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida			H ₂ O:ACN, rt: 27,3 min; pureza: 98,3%
8	(S)-3-fluoro-N-(2-(pirazin-2-il)quinolin-7-il)pirrolidina-1-carboxamida	44	185,2 - 186,0 °C	5-100% H ₂ O:ACN, rt: 29,3 min; pureza: 97,7%
9	N-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)-3,3-difluoropirrolidina-1-carboxamida	65	> 200 °C	5-100% H ₂ O:ACN, rt: 29,1 min; pureza: 98,9%
10	N-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida	54	> 200 °C	5-100% H ₂ O:ACN, rt: 27,9 min; pureza: 96,4%
11	(S)-N-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)-3-metoxipirrolidina-1-	58	> 200 °C	5-100% H ₂ O:ACN, pureza:

Composto	Nome	Rendimento (%) *	Ponto de Fusão	Dados de CLAE
	carboxamida			>95%
12	(S)-1-(2-(3,4-difluorofenil)quinolin-7-il)-3-(2-fluoro-3-hidroxipropil)ureia	53	> 200°C	5-100% H ₂ O:ACN, pureza: >95%

*: Rendimento para as duas etapas.

Exemplo 13: Ensaios fenotípicos na cepa Tulahuen de *Trypanosoma cruzi*

[152] Os compostos 1 a 8 foram testados em ensaios celulares para a inibição da infecção causada pelo parasita *Trypanosoma cruzi*.

[153] As células LLCMK2 ($2,5 \times 10^4$ células mL⁻¹) foram ressuspensas em meio RPMI sem vermelho de fenol e suplementadas com 5% de soro fetal bovino, sendo posteriormente semeadas em placas de 96 poços. Após 3h, as células foram infectadas com $5,0 \times 10^5$ formas tripomastigotas da cepa Tulahuen de *T. cruzi* expressando de forma estável o gene da β -galactosidase de *Escherichia coli* e incubadas em ambiente com saturação de 5% de CO₂, a 37°C. Após 48 horas de infecção, as placas foram lavadas para remover as formas tripomastigotas livres. As células infectadas com os amastigotas intracelulares dos parasitas foram incubadas com as substâncias ou benzonidazol (BZN), em concentrações seriadas entre 200 e 1,562 μ M. Após 72h, 50 μ L de PBS (solução salina tamponada com fosfato) contendo 0,3% de Triton X-100 e 400 μ M de clorofenol Red- β -D-galactosídeo (CPRG) foram

adicionados. As placas foram incubadas a 37 °C por 6h e a absorbância foi lida a 570nm. O BZN foi utilizado como controle positivo e o meio de cultura como controle negativo. Após, foram calculados os valores de IC₅₀ (concentração inibitória de 50% do parasita) pela construção da curva dose-resposta por meio do software GraphPad Prism, v.9.5.1..

[154] A tabela 2 a seguir sumariza os resultados obtidos a partir das curvas de concentração.

Tabela 2: Atividade tripanocida dos compostos 1 a 8 *in vitro* em células infectadas com a cepa Tulahuen

Composto	pIC ₅₀ Tulahuen
Benzonidazol	5,1
1	> 6,8
2	> 6,8
3	> 6,8
4	> 6,8
5	5,5
6	5,2
7	4,3
8	4,6

[155] Os compostos 1 a 4 tiveram potências substancialmente maiores do que a substância de referência (benzonidazol) nas concentrações avaliadas, os compostos 5 e 6 foram equipotentes e os compostos 7 e 8 tiveram atividade menor do que o benzonidazol, conforme pode ser observado nas Figuras 1 a 8. Assim, os compostos 1 a 4 são pelo menos 100 vezes mais eficazes em inibir a infecção causada pelo *T. cruzi in vitro*. Ademais, o resultado também indica que as moléculas que tiveram êxito são permeáveis e solúveis, dois parâmetros farmacocinéticos importantes para um fármaco.

Exemplo 14: Ensaio fenotípico nas cepas Y H10, ARMA 13 c11 e CL Brener para os compostos 1 e 2

[156] Considerando os excelentes resultados obtidos para os compostos 1 a 4 na cepa Tulahuen, os compostos 1 e 2 foram submetidos a testes adicionais *in vitro* em outras cepas de interesse. Novamente o composto benzonidazol foi utilizado como controle positivo. A tabela 3 abaixo exhibe os resultados desse ensaio.

Tabela 3: Atividade tripanocida dos compostos 1 e 2 *in vitro* em células infectadas com as cepas Y H10, ARMA 13 c11 e CL Brener

Composto	pEC ₅₀ Y H10	pEC ₅₀ ARMA 13 c11	pEC ₅₀ CL Brener
Benzonidazol	5,4	5,9	5,4
1	7,2	7,0	7,0
2	6,1	7,0	6,4

[157] Novamente os compostos da invenção tiveram um melhor perfil tripanocida quando comparados com o fármaco de referência. Além disso, o composto 1 se destacou frente ao composto 2, com valores de pEC₅₀ cerca de 8 e 4 vezes maiores nas cepas Y e CL Brener, respectivamente. Esse resultado é extremamente importante, considerando a necessidade primordial de se produzir um medicamento capaz de atuar em qualquer cepa do parasita.

Exemplo 15: Ensaio *in vivo* para avaliação do potencial tripanocida em modelo de camundongo

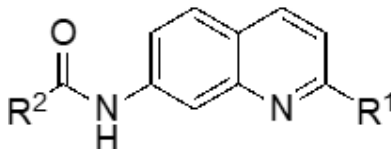
[158] Camundongos fêmeas Balb/c (4-6 semanas de idade), com peso médio de aproximadamente 20±3g foram empregados para determinar a atividade tripanocida *in vivo* das substâncias na fase aguda da infecção experimental por

T. cruzi. Todos os animais foram mantidos nas mesmas condições, recebendo água e ração *ad libitum*. Os animais foram infectados por via intraperitoneal, com 10.000 formas sanguíneas tripomastigotas da cepa Y do parasita. Os camundongos foram tratados por via oral e o tratamento foi iniciado no segundo dia pós-infecção (d.p.i), por 10 dias consecutivos. As doses diárias das substâncias testadas foram de 25mg/kg/dia, sendo que também foram realizadas associações das substâncias com BZN a 10 e 25mg/Kg/dia. Como controle positivo foram utilizados BZN a 100 mg/Kg/dia (dose terapêutica experimental), 10 e 25 mg/Kg/dia, como controle negativo, um grupo de animais foi tratado com soro fisiológico (PBS).

[159] Por meio deste ensaio, foi possível se obter uma curva de parasitemia (Figura 9) que revela a diminuição na quantidade de parasitas em função do tempo, após tratamento com o composto 1, ou após tratamento com o composto de referência, o benzonidazol (BZ na Figura 9). O composto 1 teve uma ação contra o parasita com mesma intensidade que o benzonidazol. Além disso, 25 mg/Kg do composto 1 levaram a uma diminuição considerável no número de parasitas, indicando que doses maiores (50 e 100 mg/Kg) podem resultar em um resultado ainda mais contundente.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser representado pela Fórmula (I):



Fórmula (I)

em que

R¹ é selecionado de arila ou heteroarila de 6 membros, em que a heteroarila compreende um ou dois átomos de nitrogênio, em que a arila e a heteroarila são substituídas ou não substituídas com um halogênio; e

(i) R² é uma heterociclila de 4 a 6 membros compreendendo um ou dois heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio e oxigênio, em que um heteroátomo é um nitrogênio por meio do qual R² está ligado ao restante da molécula,

em que a heterociclila é substituída ou não substituída com um substituinte selecionado a partir de halogênio ou C₁-C₆alcóxi; ou

(ii) R² é *-NH-R³, em que R³ é uma heteroarila de 5 membros compreendendo um ou dois átomos de nitrogênio, substituída ou não substituída, em um átomo de carbono ou no nitrogênio, com uma C₁-C₆alquila,

em que a C₁-C₆alquila é substituída ou não substituída com um halogênio,

em que * representa o ponto de ligação; ou

(iii) R² é *-NH-R⁴, em que R⁴ é uma C₁-C₆alquila substituída ou não substituída com um substituinte selecionado a partir de halogênio ou hidróxi,

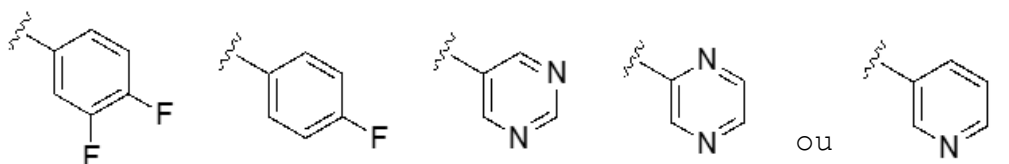
em que * representa o ponto de ligação,
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 é selecionado a partir de fenila, piridinila, pirazinila ou pirimidila.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R^1 é fenila halo-substituída.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R^1 é fenila fluoro-substituída.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R^1 é selecionado a partir de:



6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^2 é uma pirrolidinila, uma azetidinila ou uma morfolinila.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R^2 é uma pirrolidinila substituída com flúor ou metóxi.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R^2 é uma azetidinila substituída com flúor.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^2 é *-NH- R^3 e R^3 é uma pirazolila substituída ou não substituída por uma C_1 - C_6 alquila, em que a C_1 - C_6 alquila é substituída ou não substituída com um halogênio.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 5 e 9, caracterizado pelo fato de que R^2 é $^*-NH-R^3$ e R^3 é uma pirazolila substituída com uma C_1 - C_6 alquila, em que a substituição é por meio de um átomo de carbono do anel pirazólico.

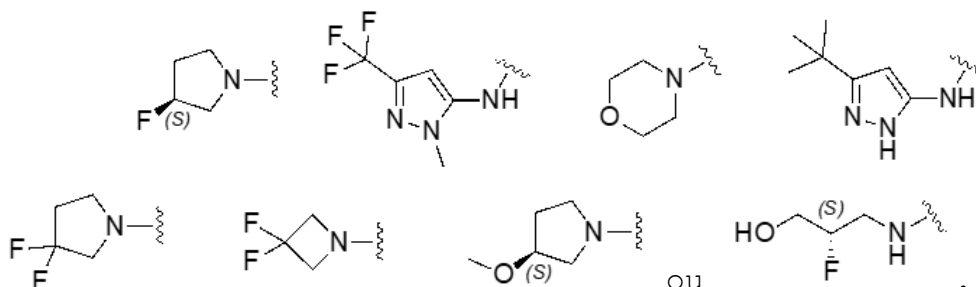
11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, 9 e 10, caracterizado pelo fato de que R^2 é $^*-NH-R^3$ e R^3 é uma pirazolila substituída com uma C_1 - C_6 alquila, em que a substituição é por meio de um átomo de nitrogênio do anel pirazólico.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 e 9 a 11, caracterizado pelo fato de que R^2 é $^*-NH-R^3$ e R^3 é uma pirazolila substituída com uma C_1 - C_6 alquila fluoro-substituída.

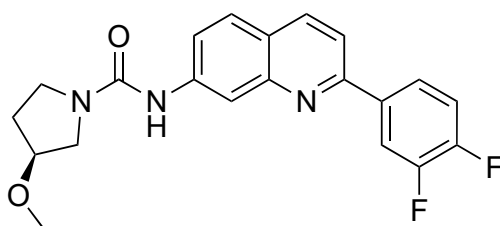
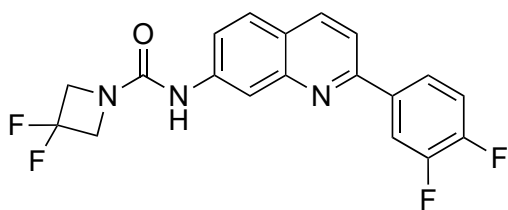
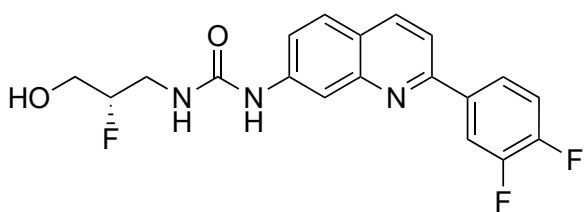
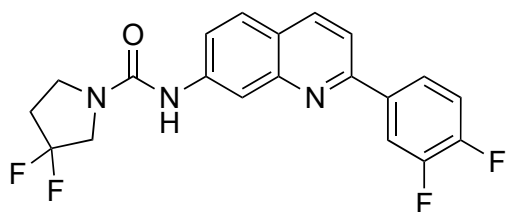
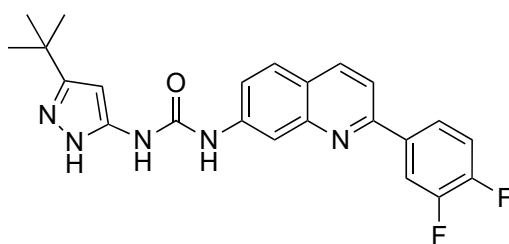
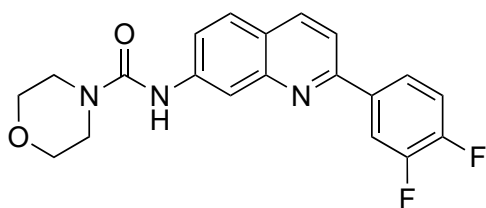
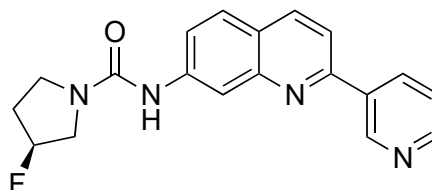
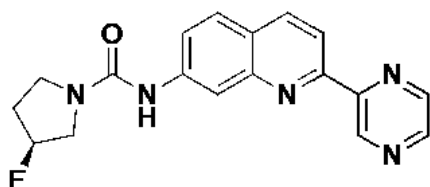
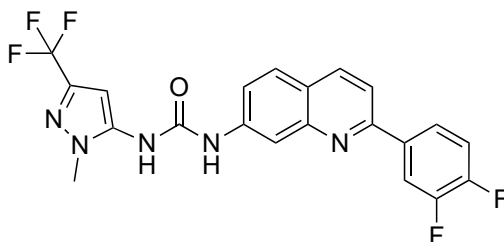
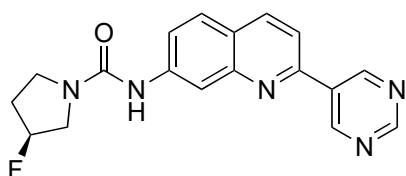
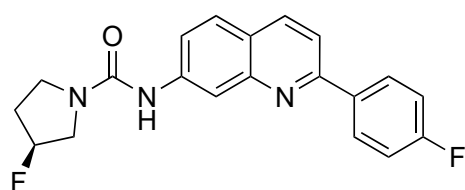
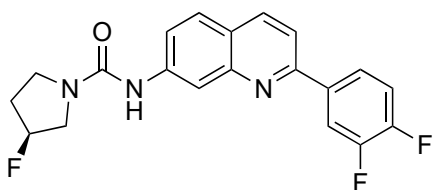
13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^2 é $^*-NH-R^4$, em que R^4 é uma C_1 - C_6 alquila fluoro-substituída.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 e 13, caracterizado pelo fato de que R^2 é $^*-NH-R^4$, em que R^4 é uma C_1 - C_6 alquila hidróxi-substituída.

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^2 é selecionado a partir de:

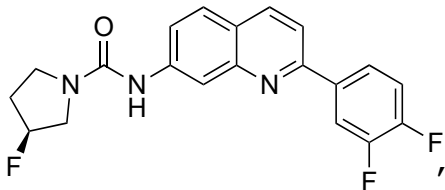


16. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir de:



ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 16, caracterizado pelo fato de que é:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

18. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

19. Uso do composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença causada por um protozoário da ordem Trypanosomatida.

20. Uso, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o protozoário da ordem Trypanosomatida é *Trypanosoma cruzi* ou *Trypanosoma brucei*.

21. Uso, de acordo com a reivindicação 19 ou 20, caracterizado pelo fato de que a doença é doença de Chagas.

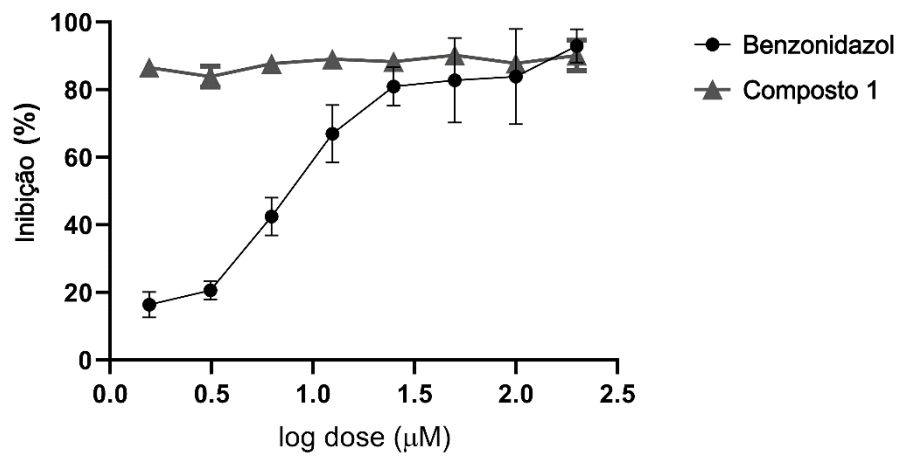


FIGURA 1

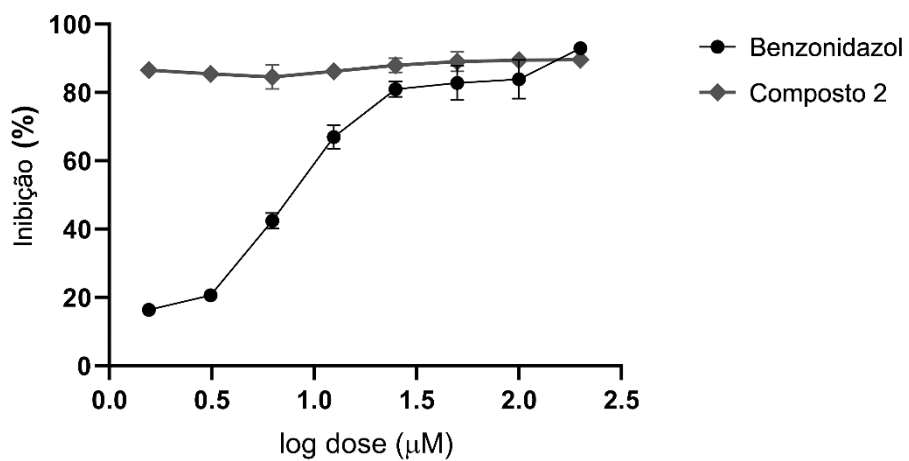


FIGURA 2

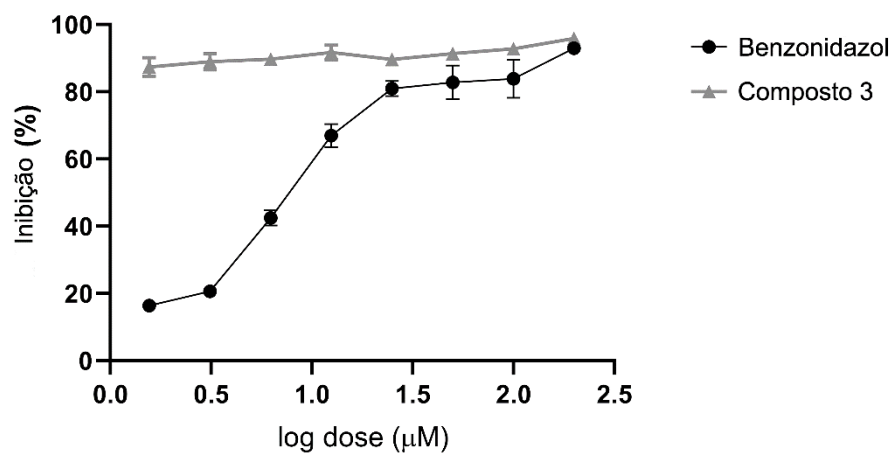


FIGURA 3

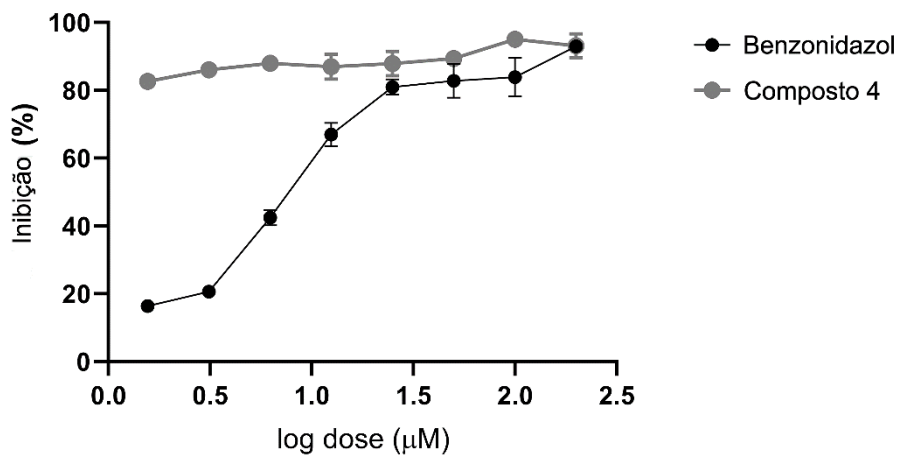


FIGURA 4

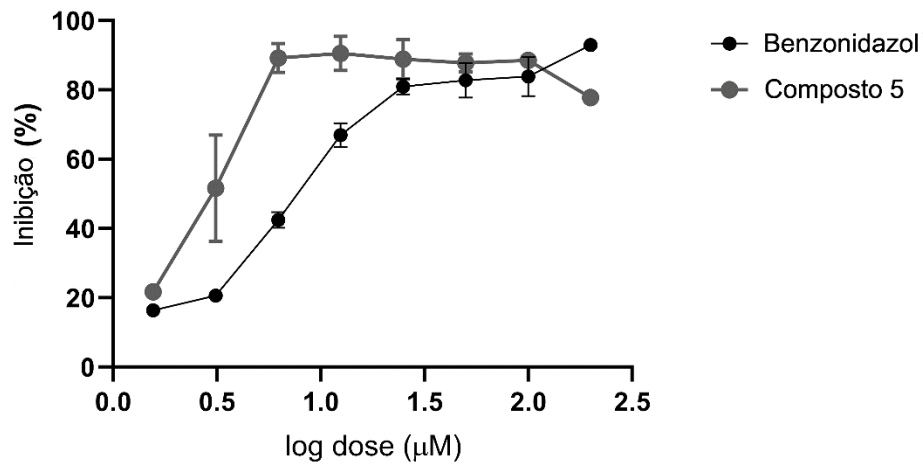


FIGURA 5

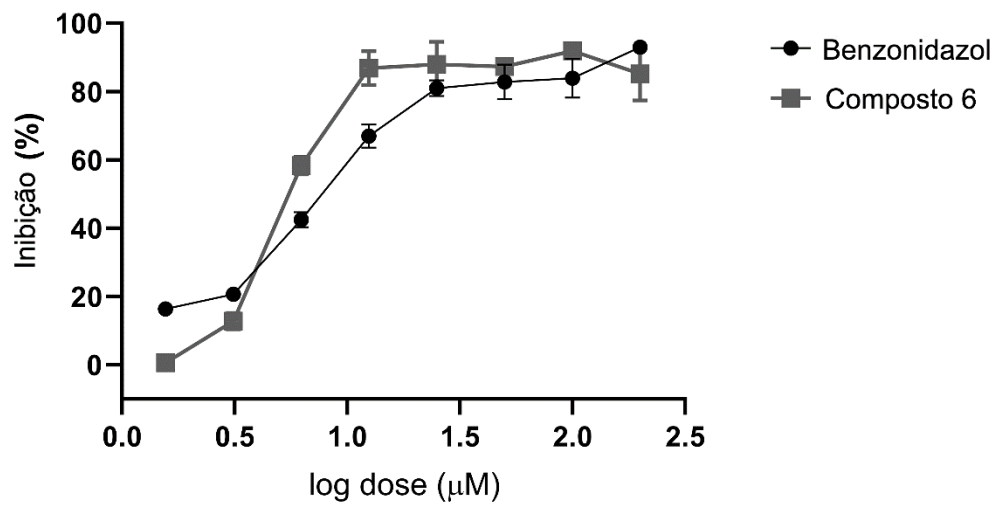


FIGURA 6

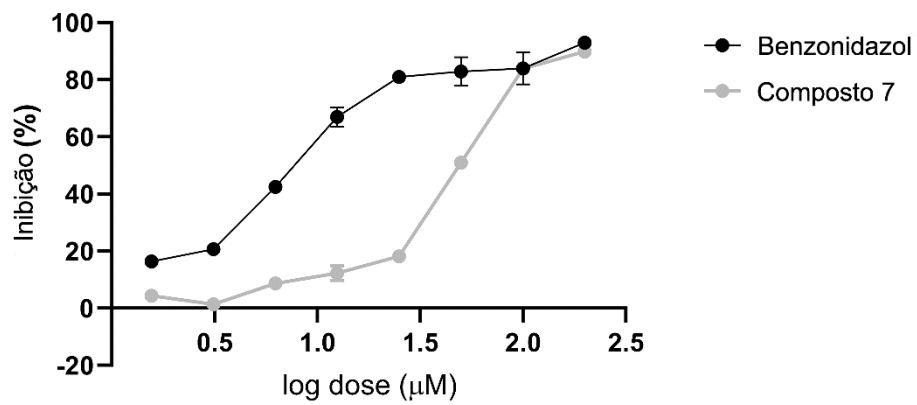


FIGURA 7

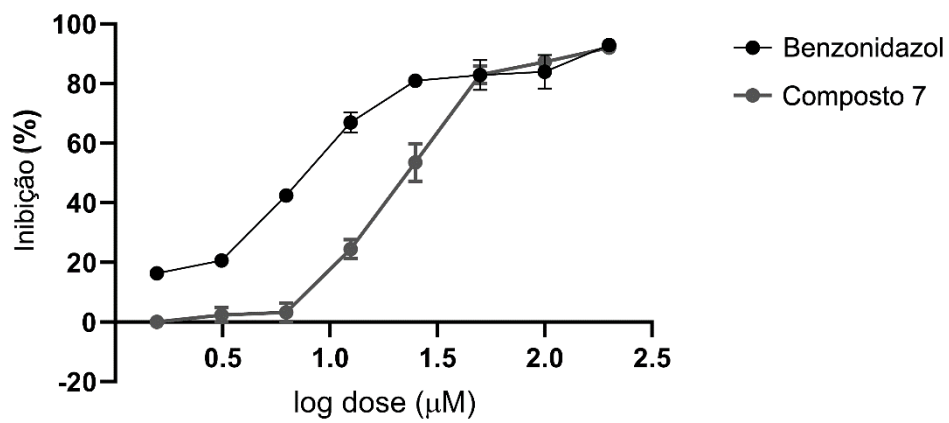


FIGURA 8

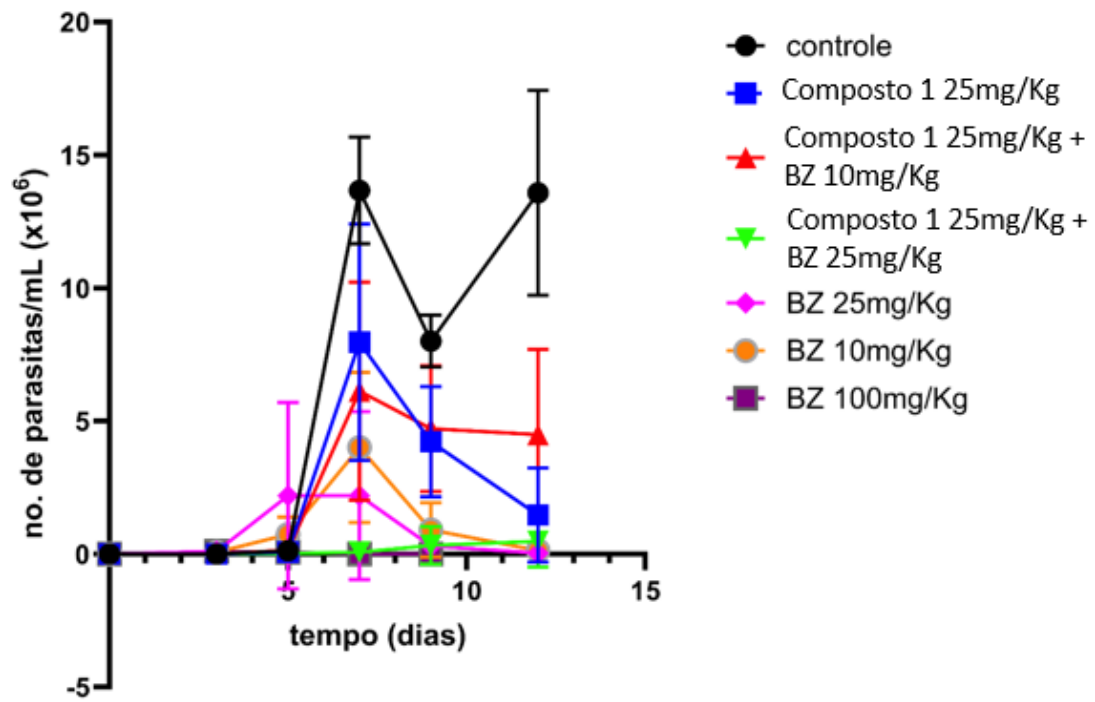


FIGURA 9

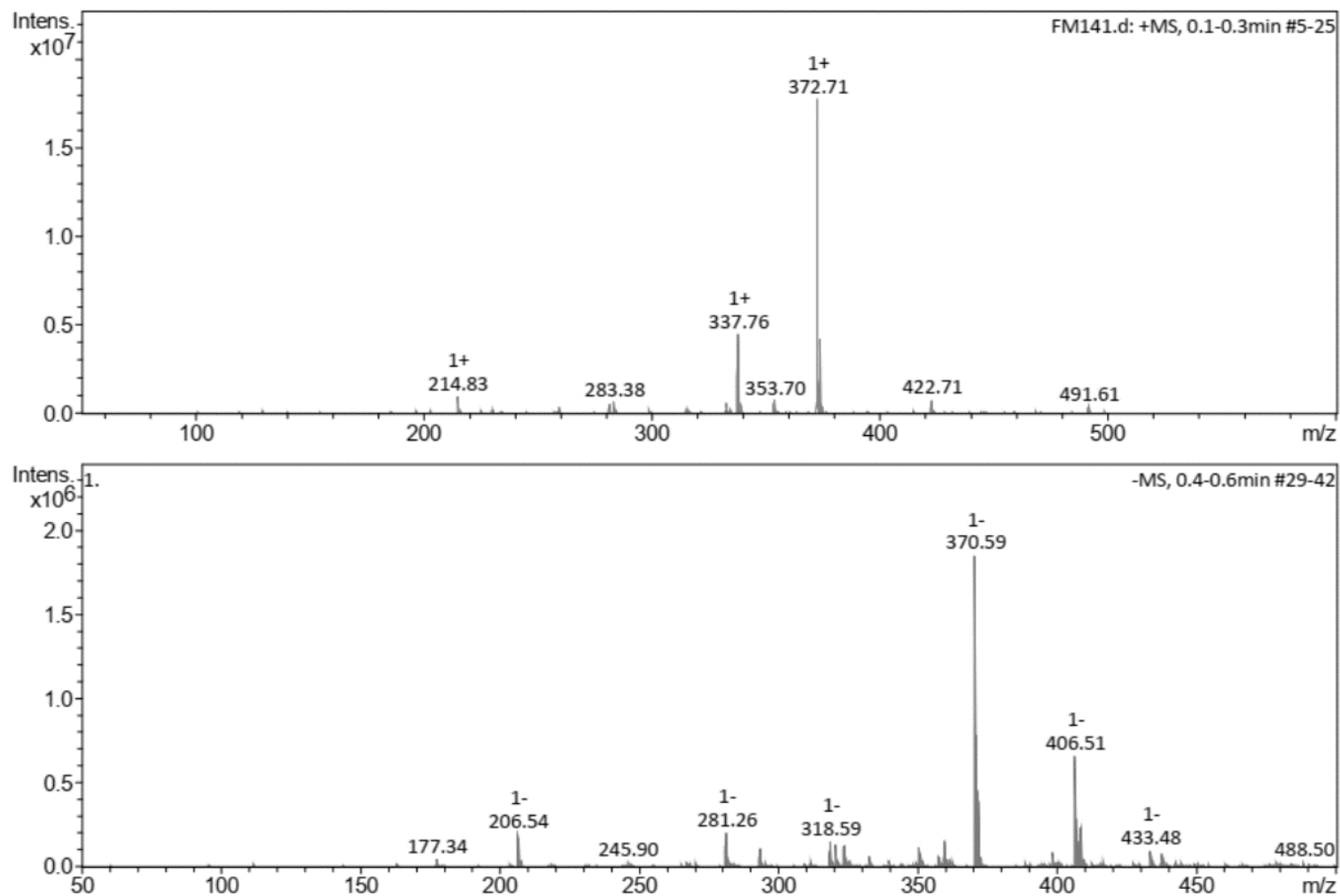


FIGURA 11

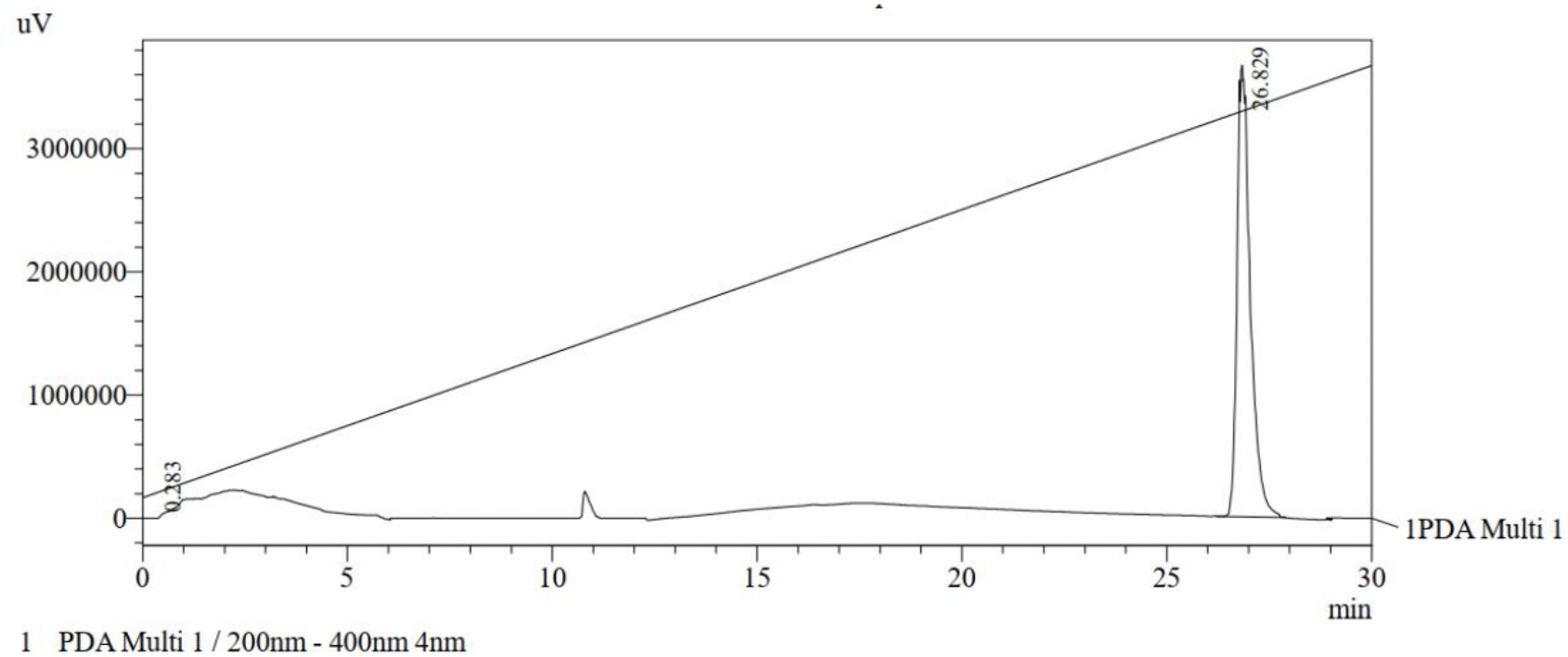


FIGURA 12

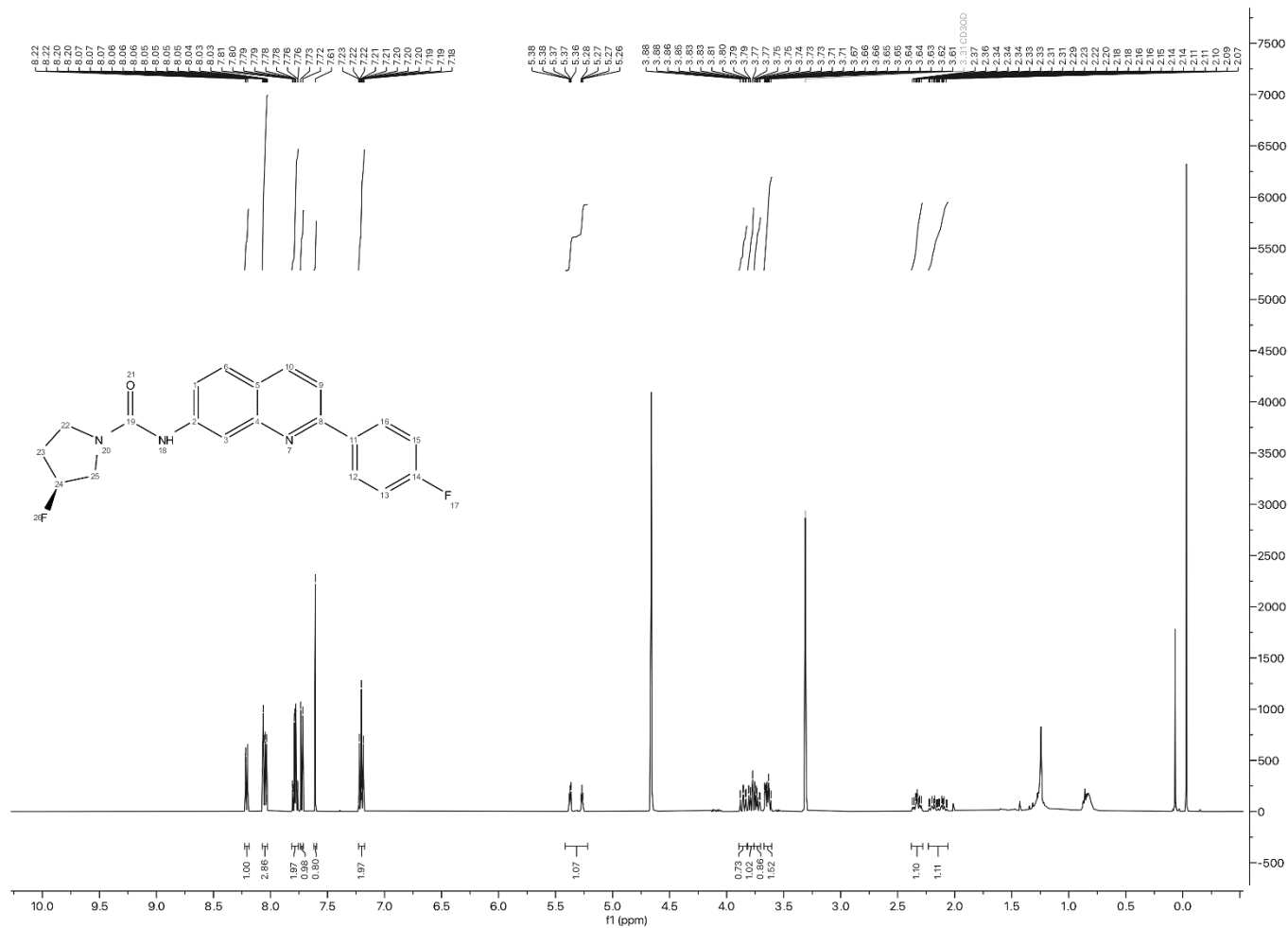


FIGURA 13

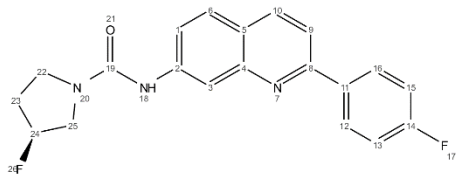


FIGURA 14

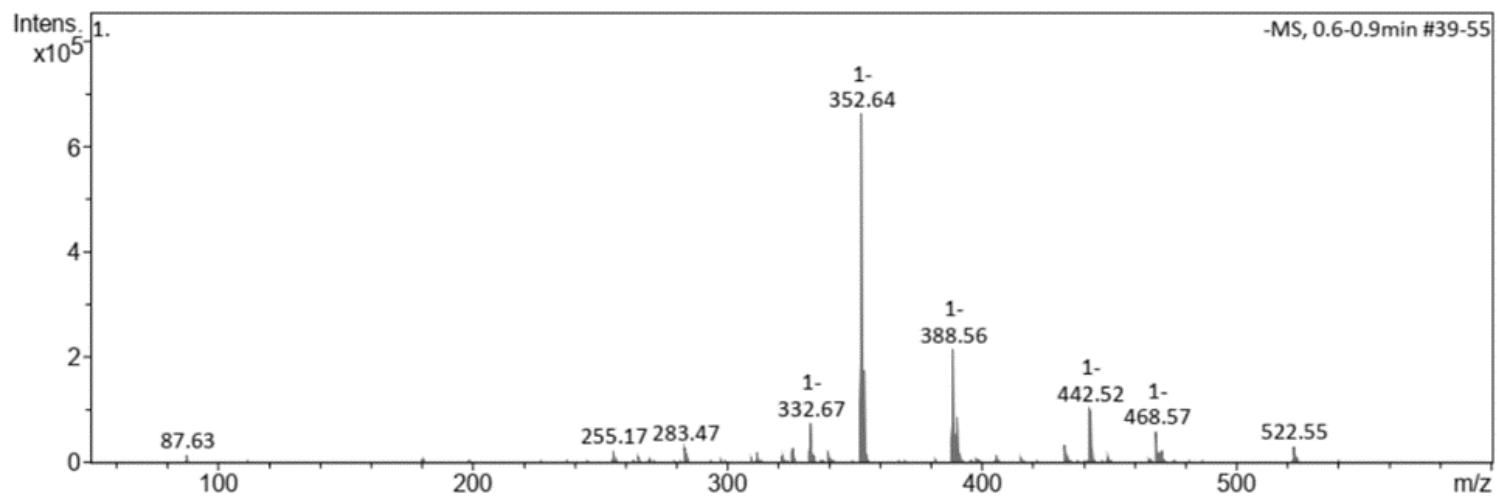
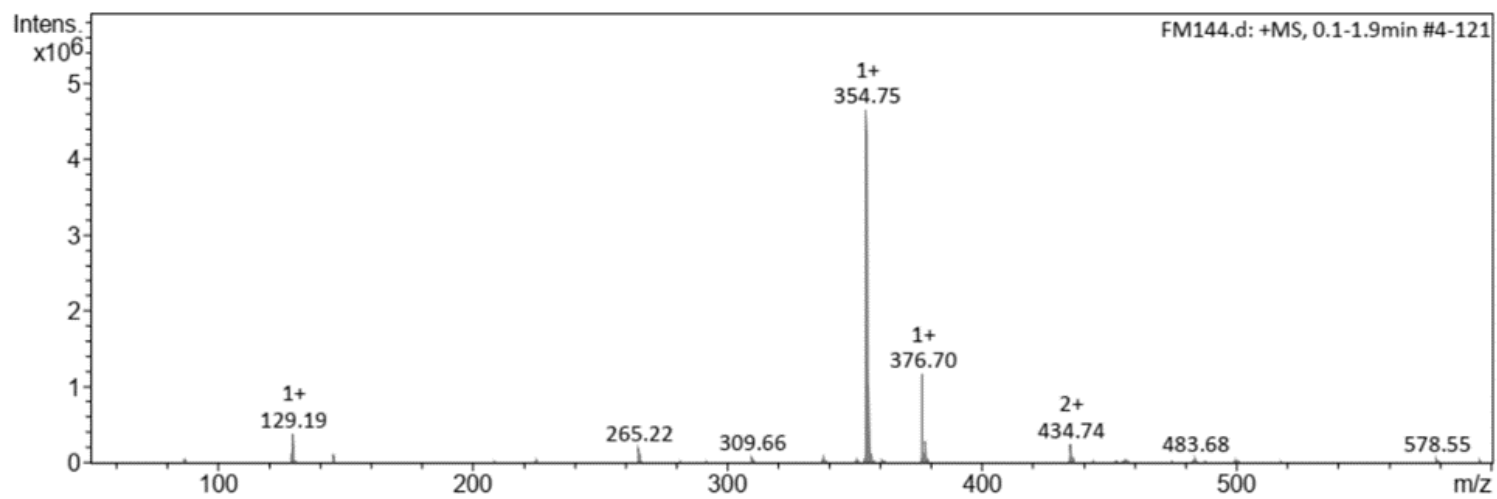


FIGURA 15

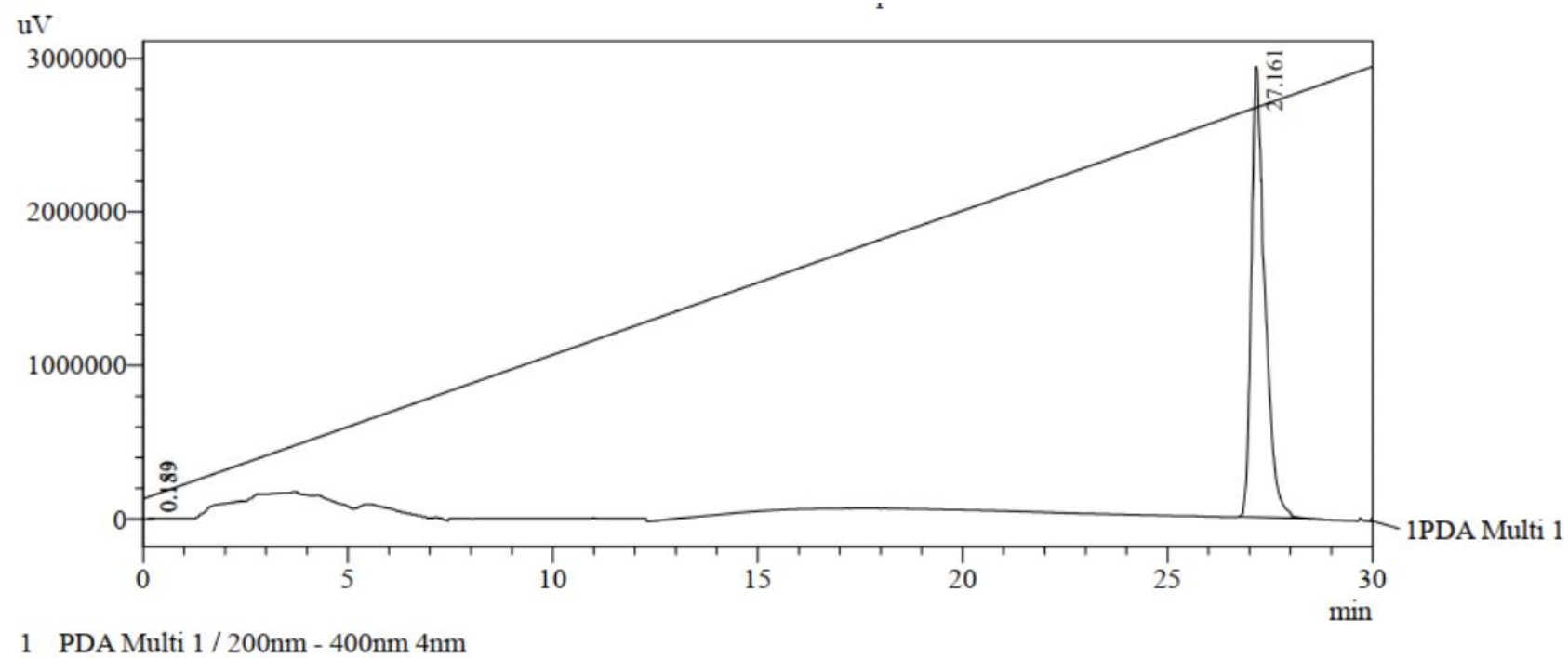


FIGURA 16

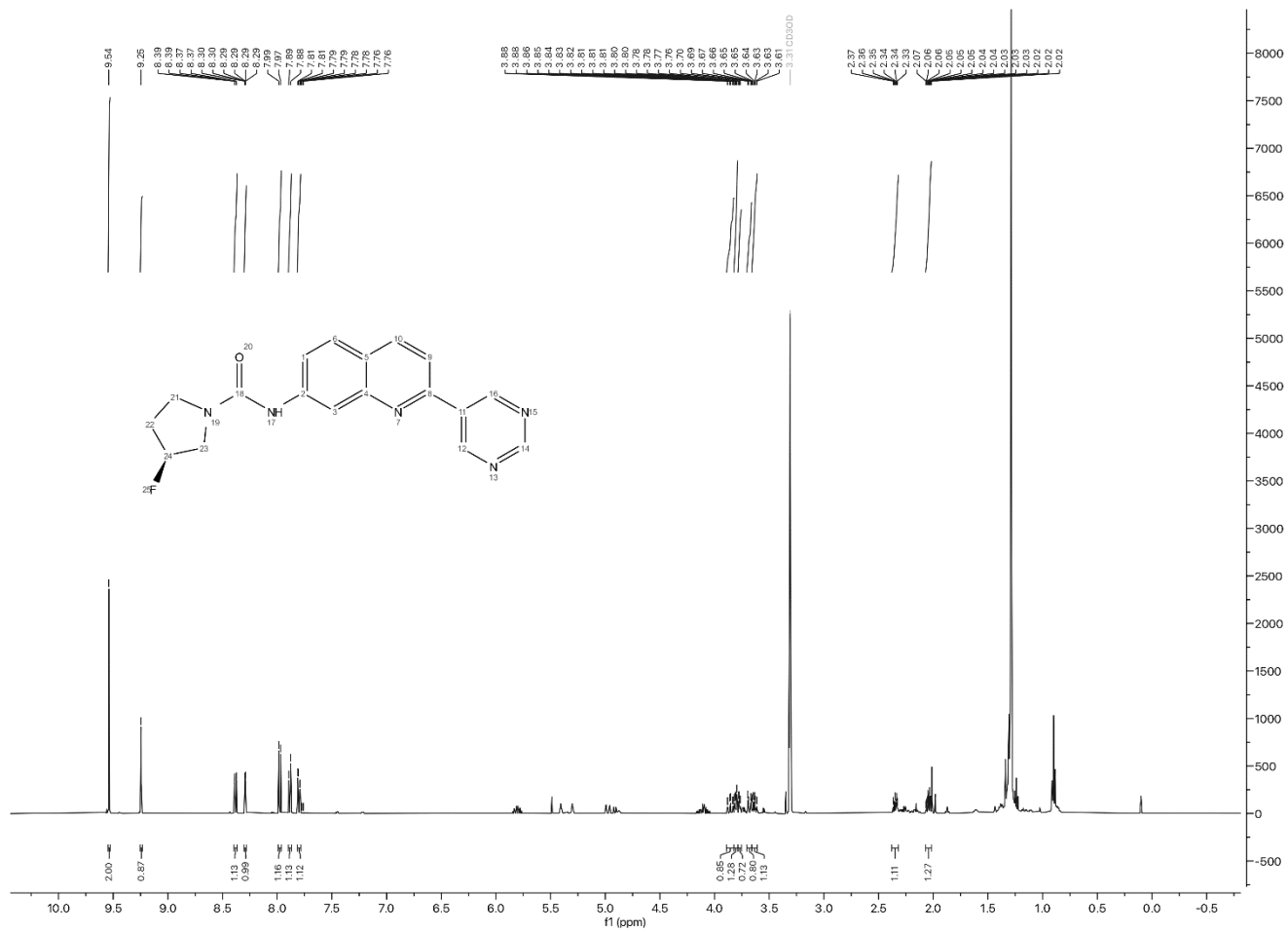


FIGURA 17

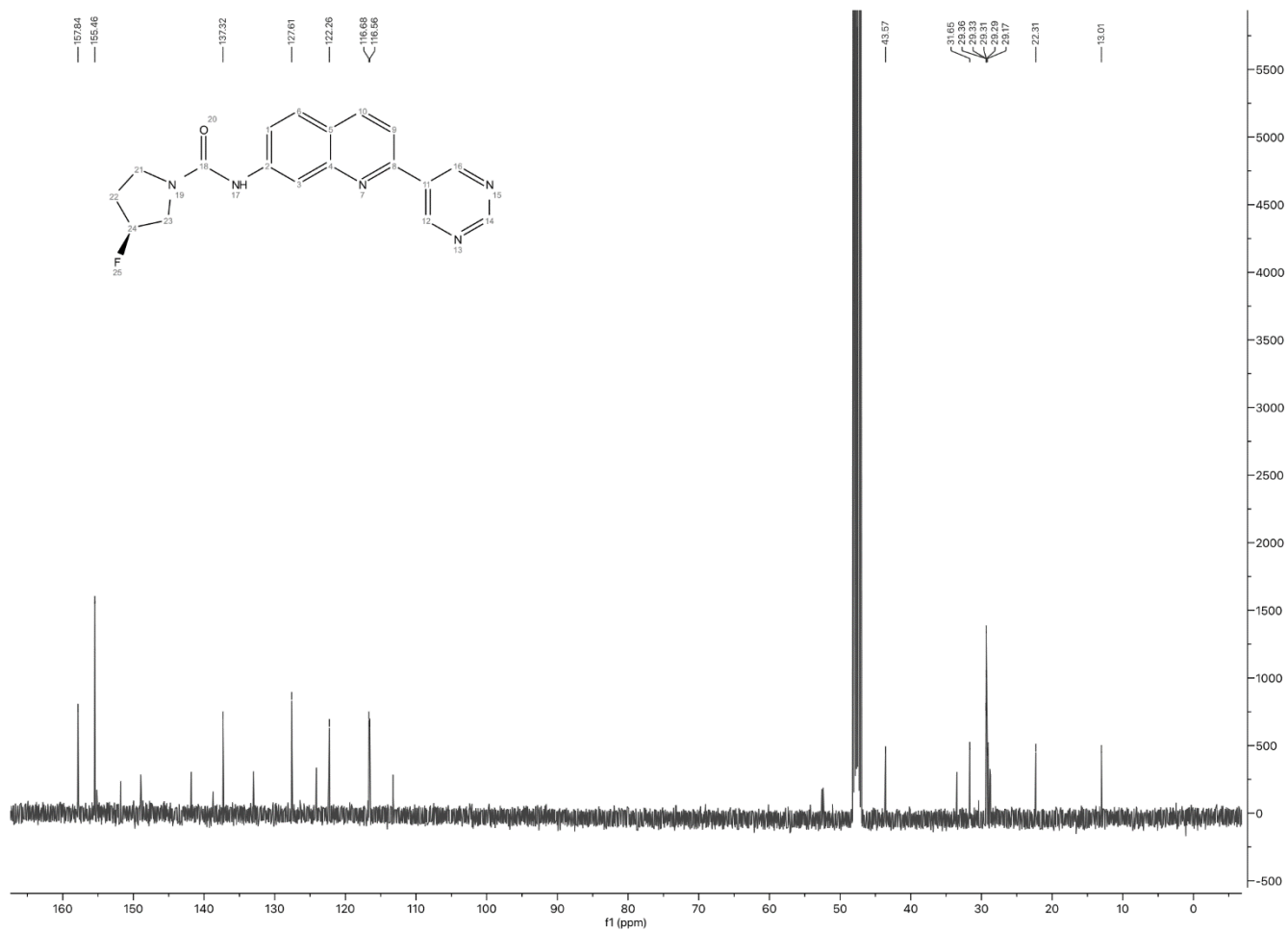


FIGURA 18

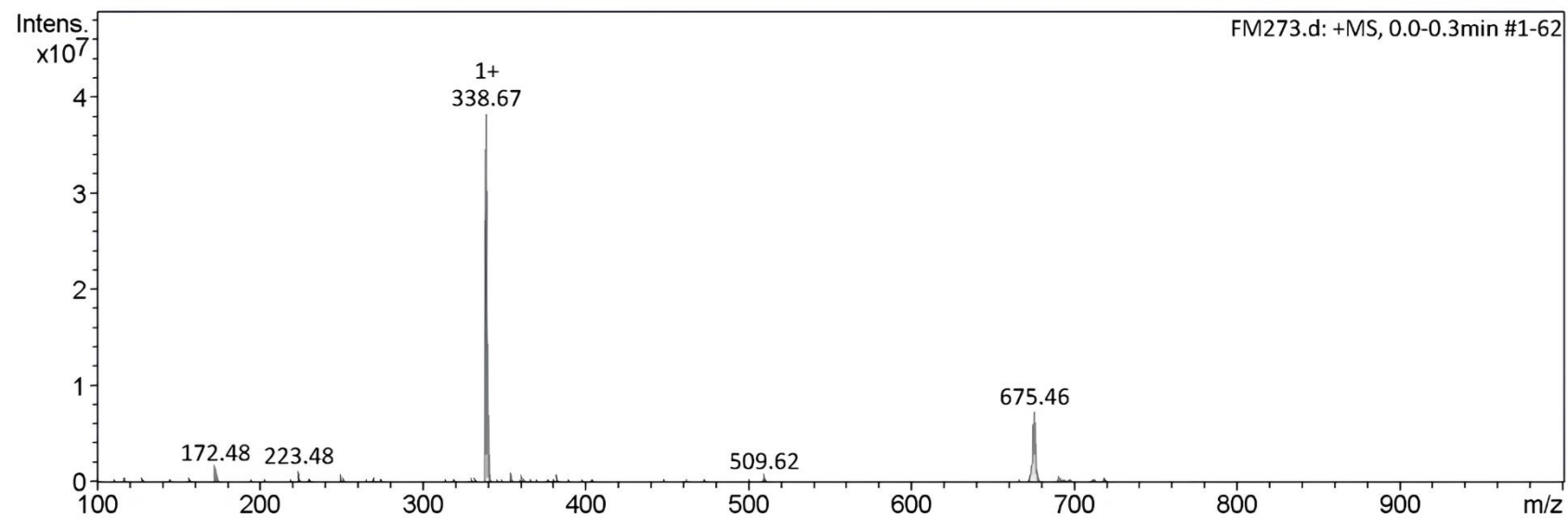


FIGURA 19

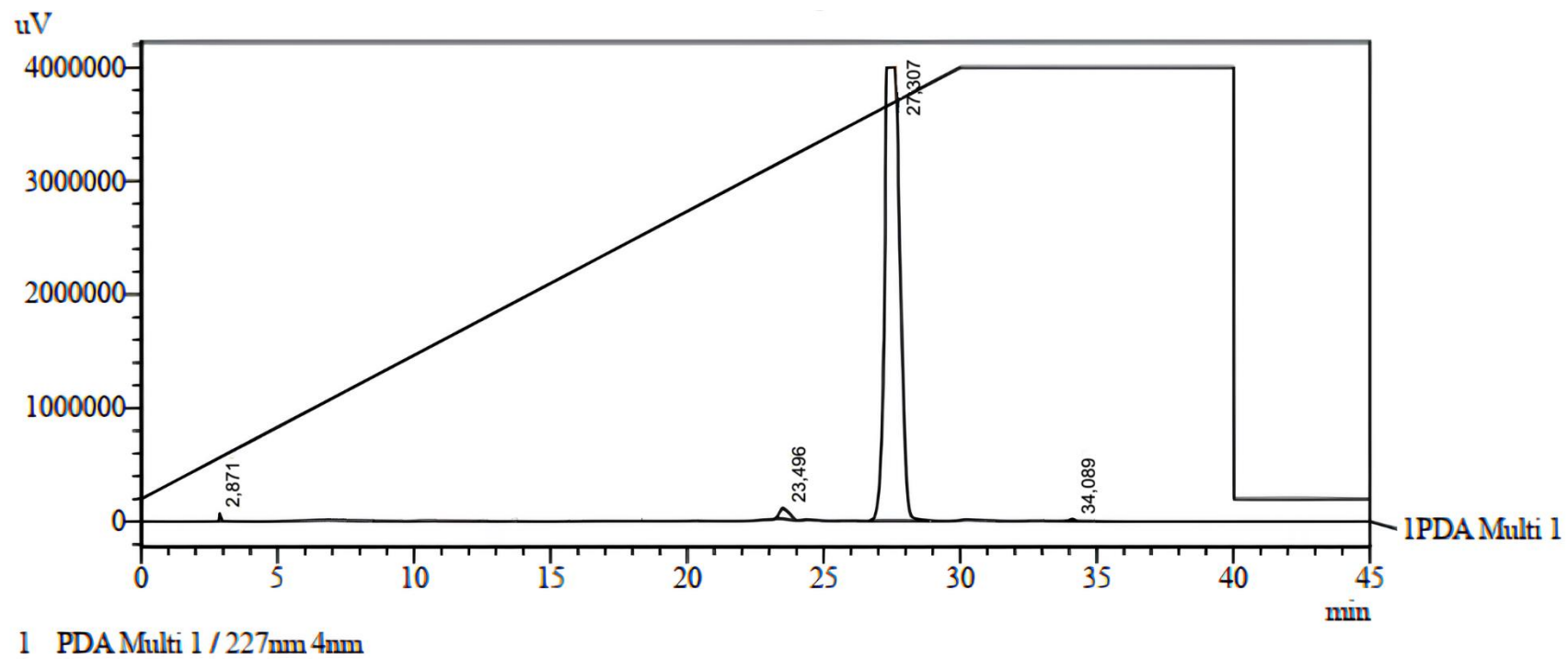


FIGURA 20

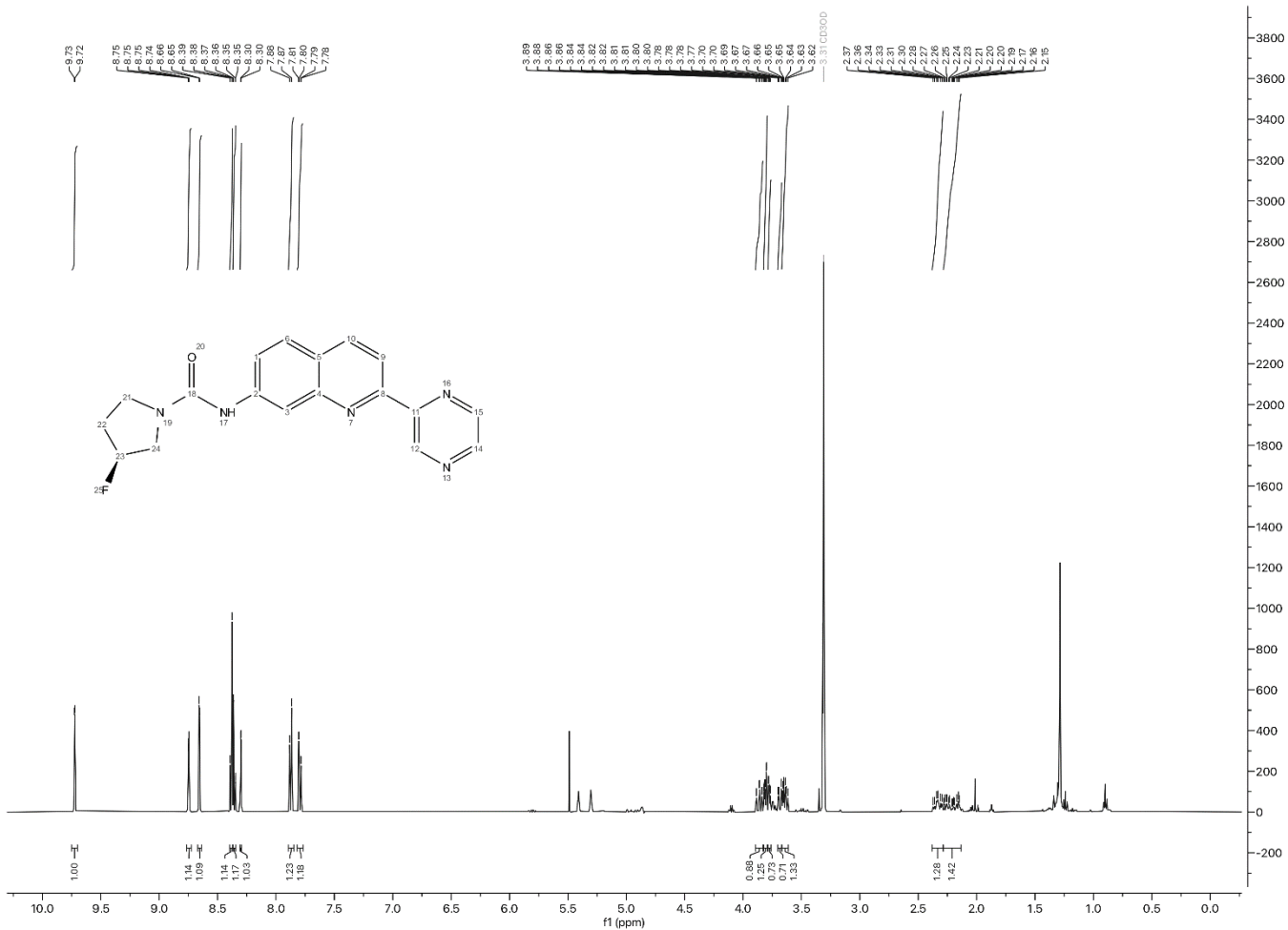


FIGURA 21

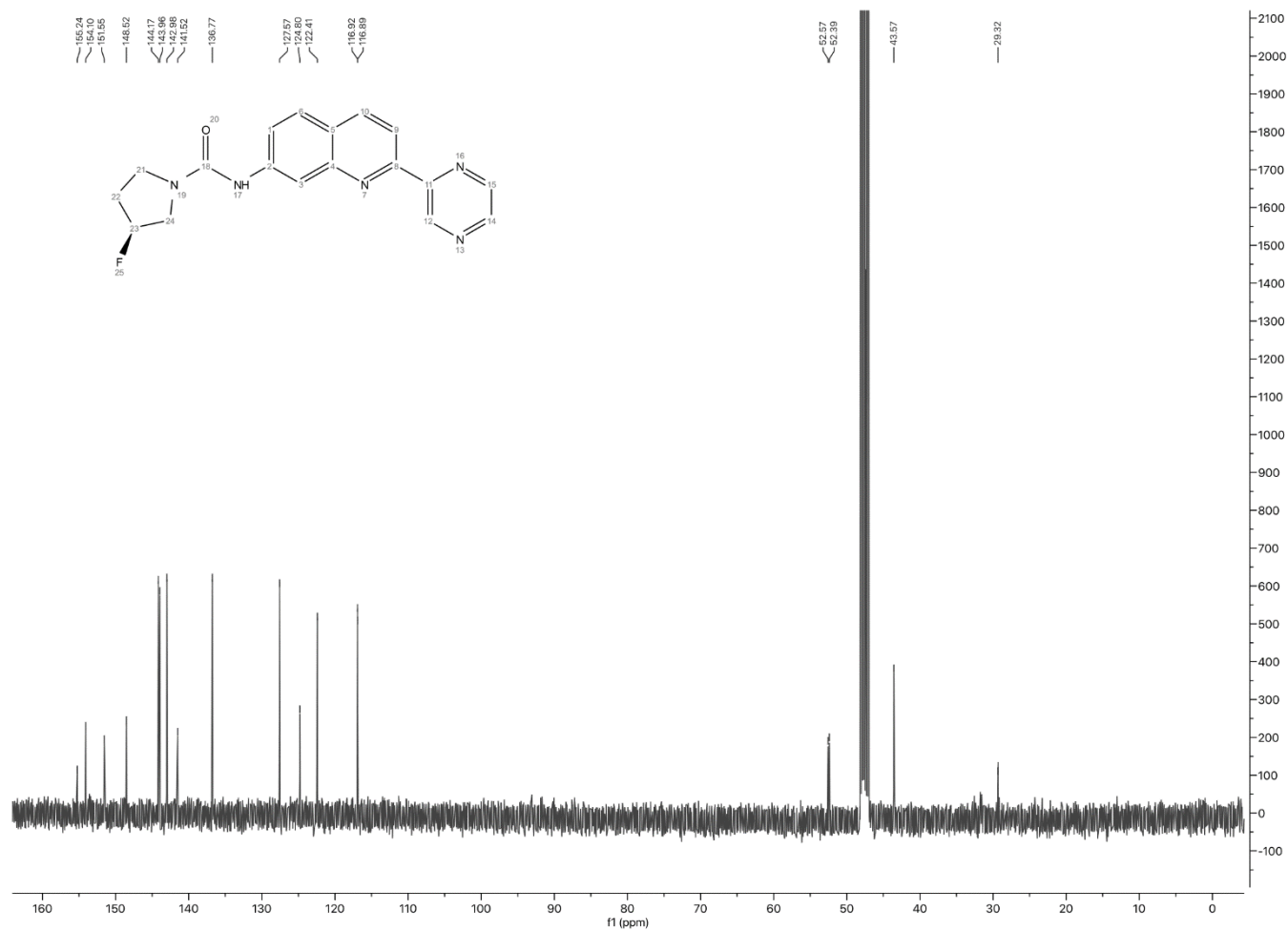


FIGURA 22

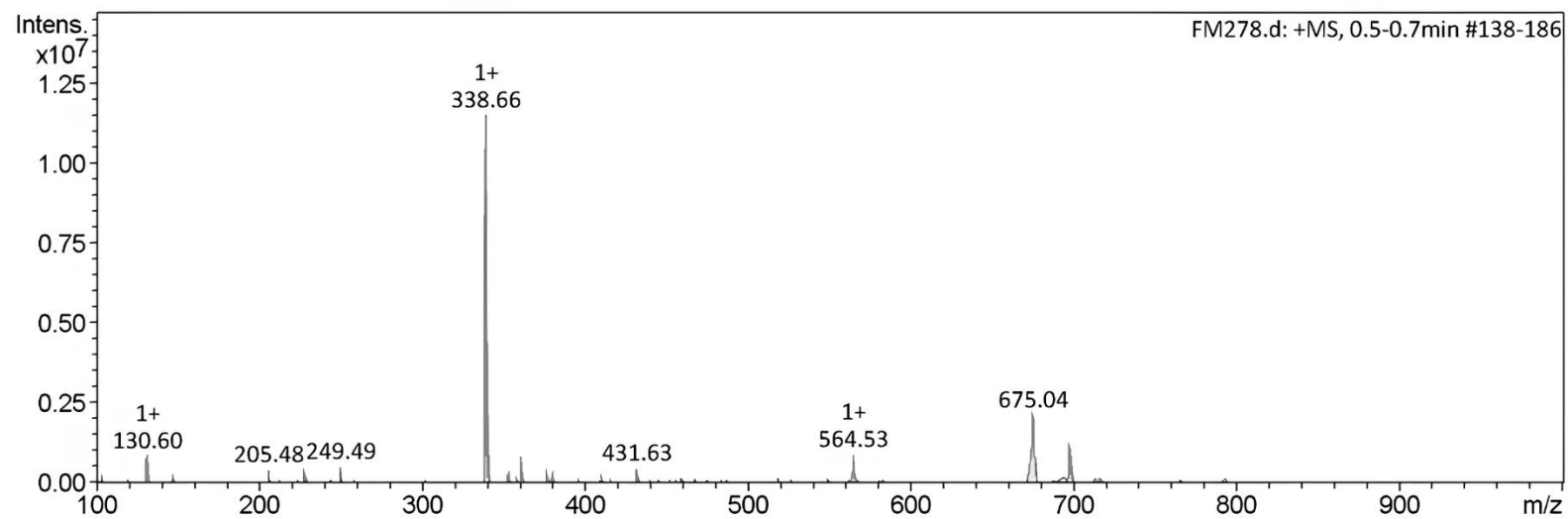


FIGURA 23

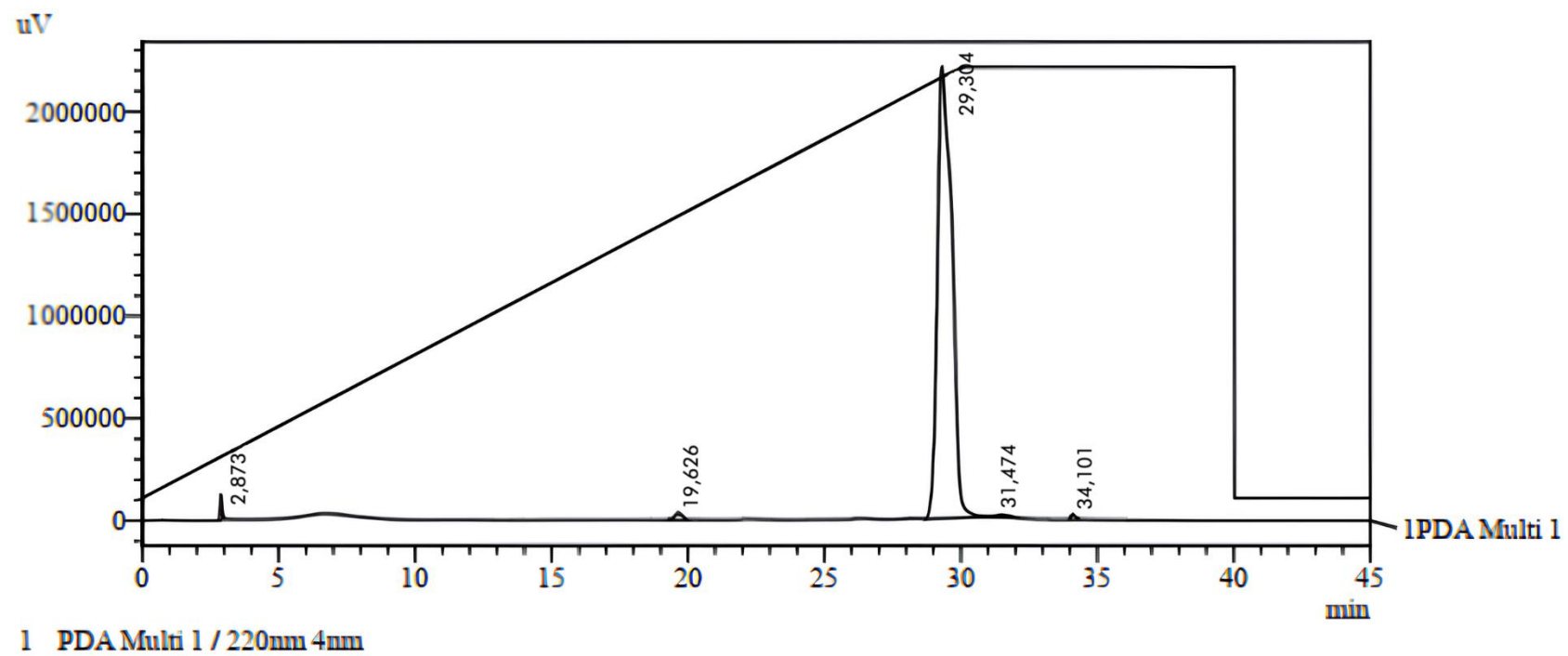


FIGURA 24

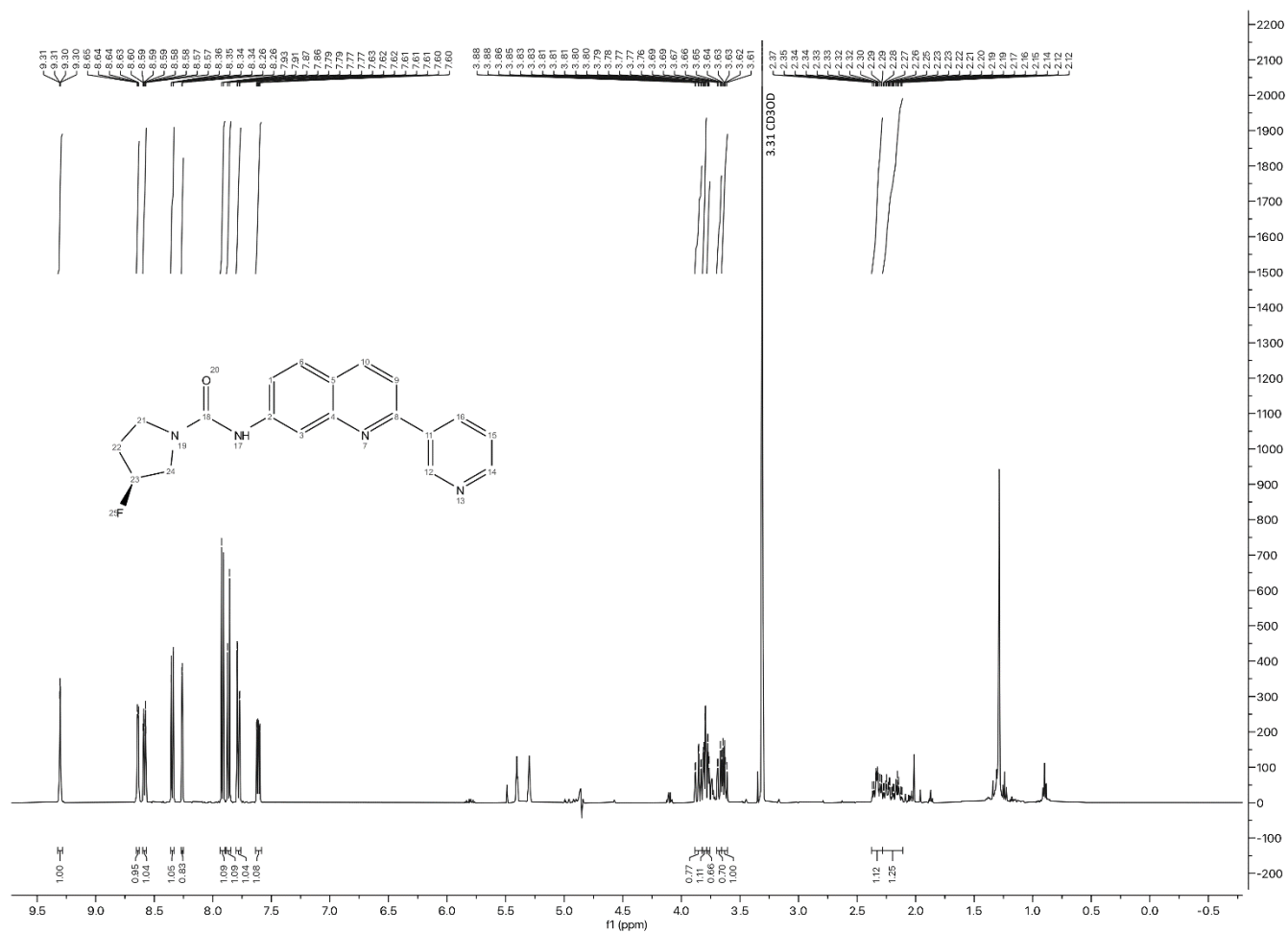


FIGURA 25

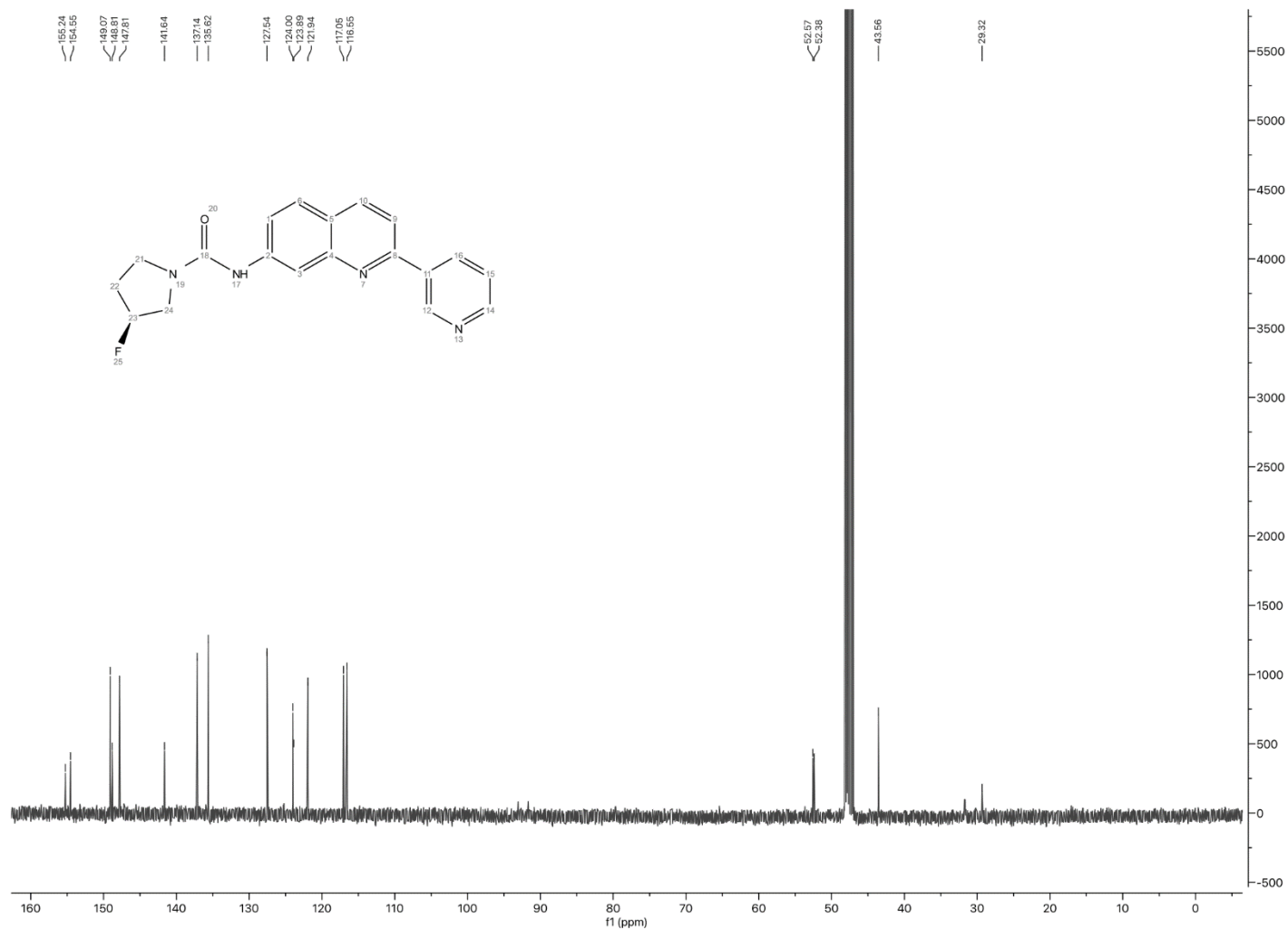


FIGURA 26

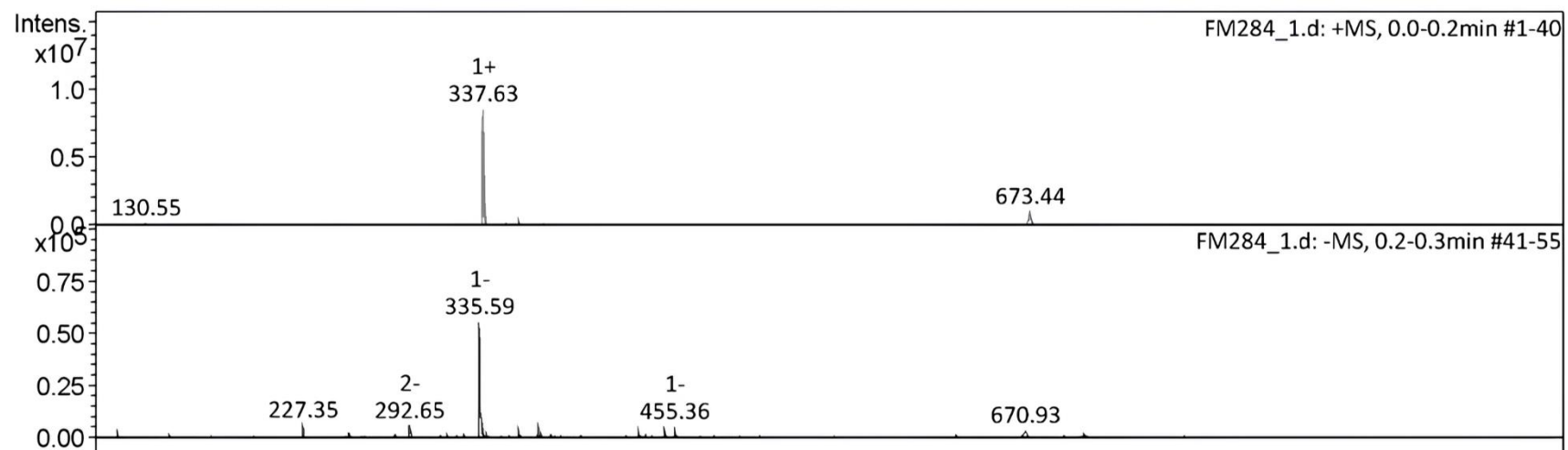


FIGURA 27

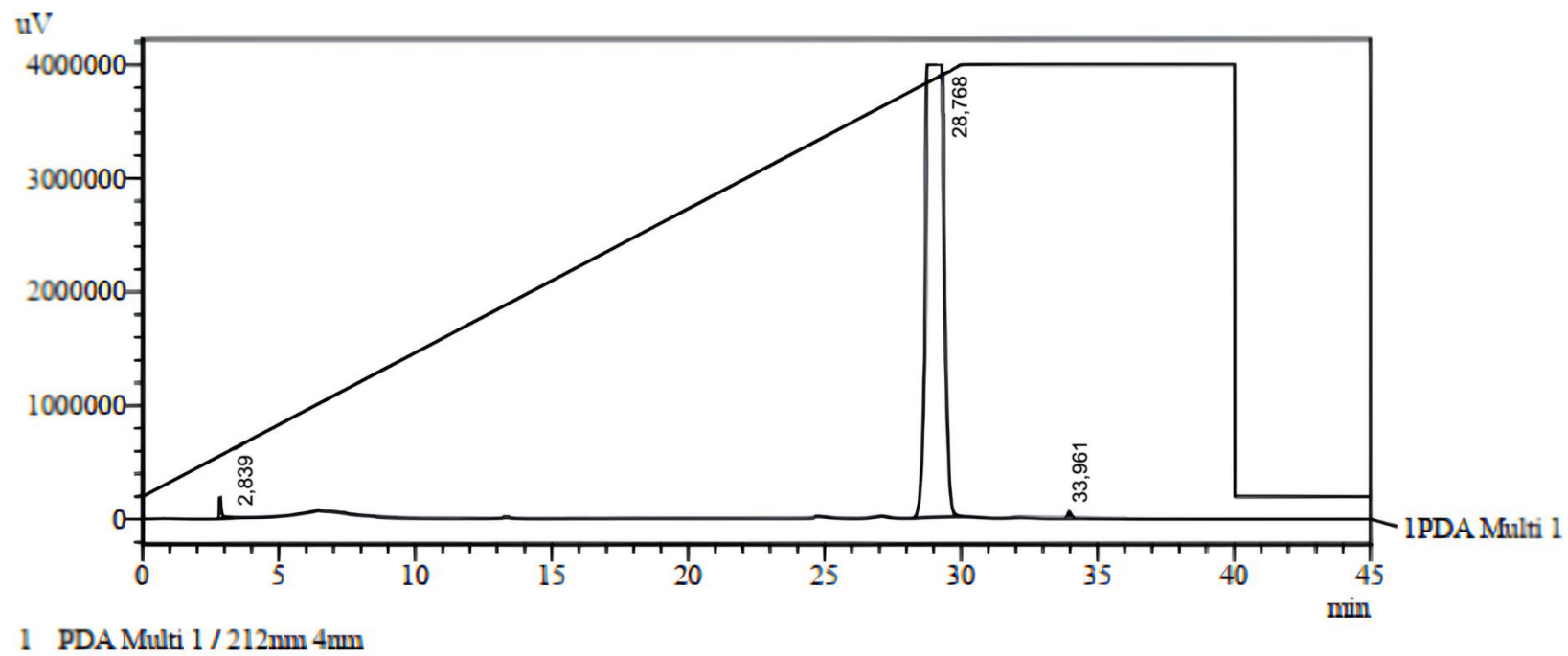


FIGURA 28

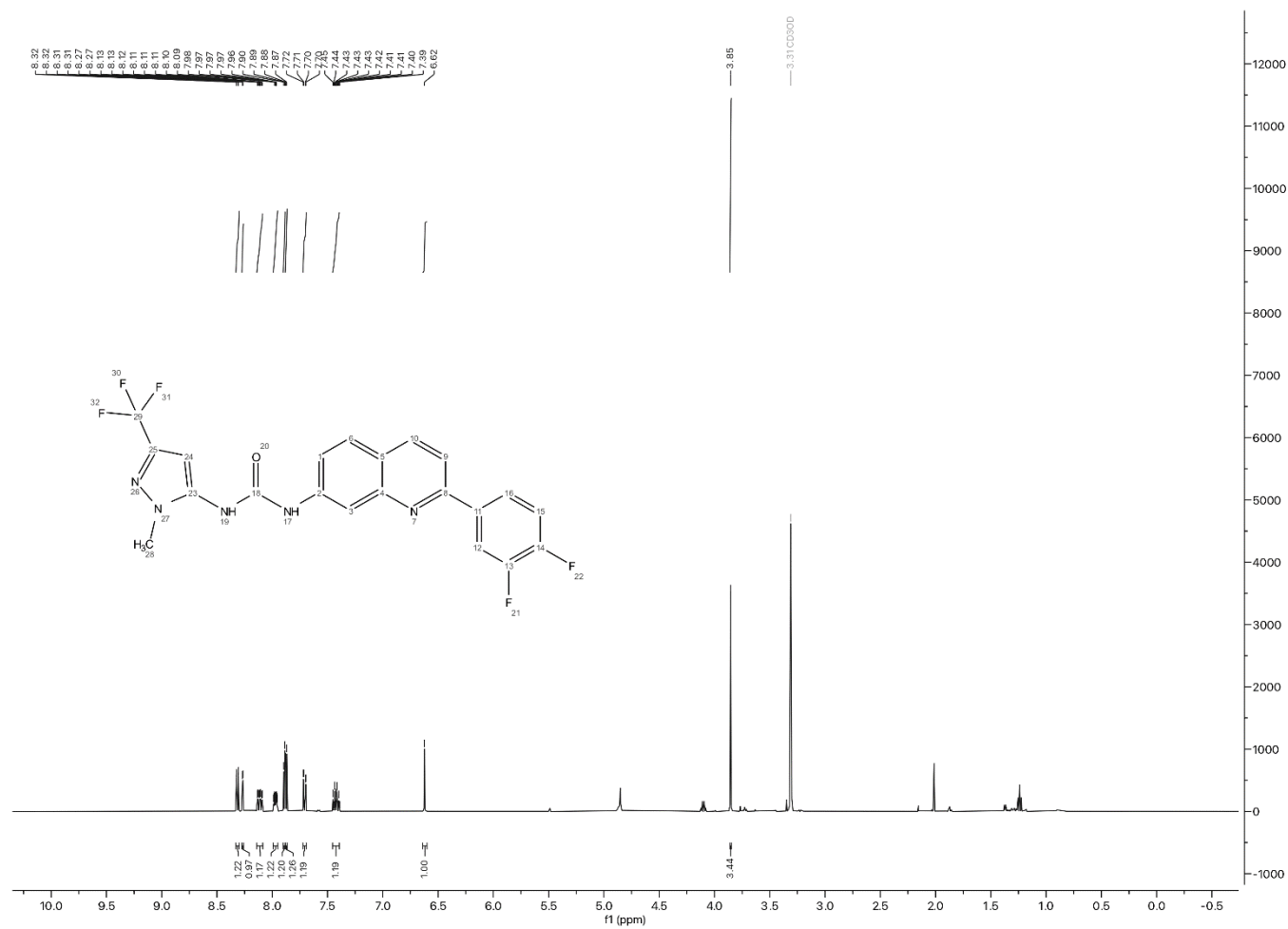


FIGURA 29

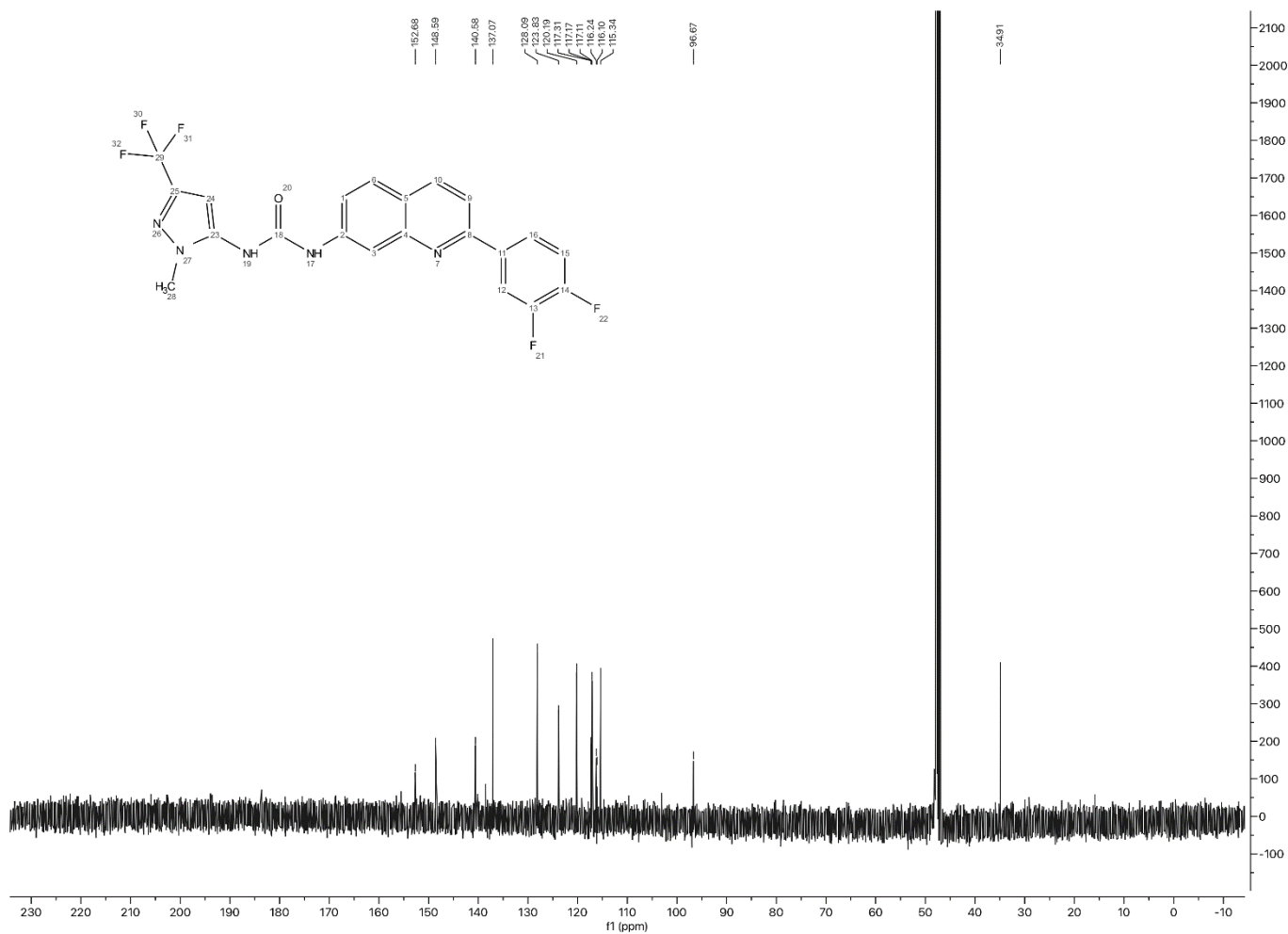


FIGURA 30

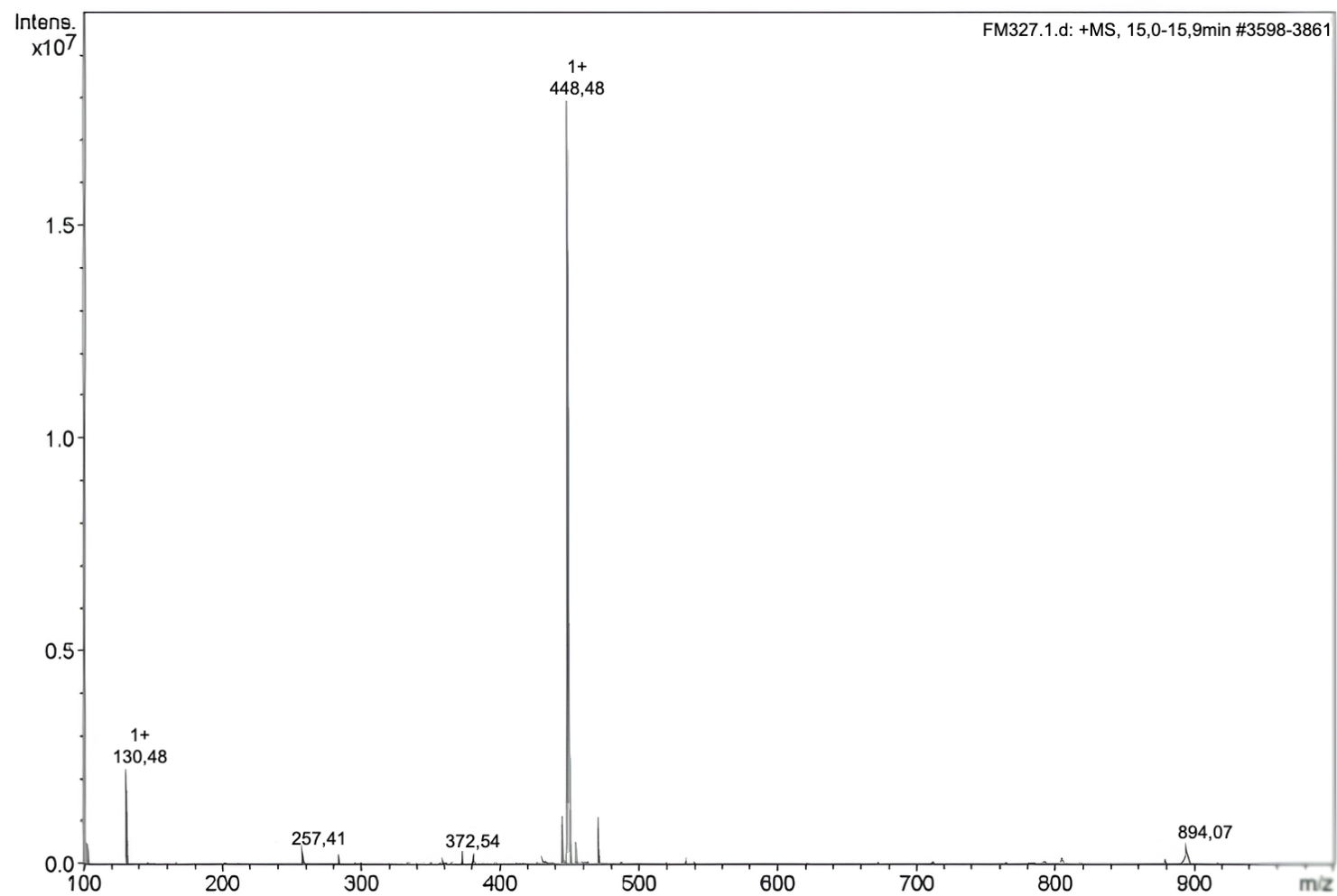


FIGURA 31

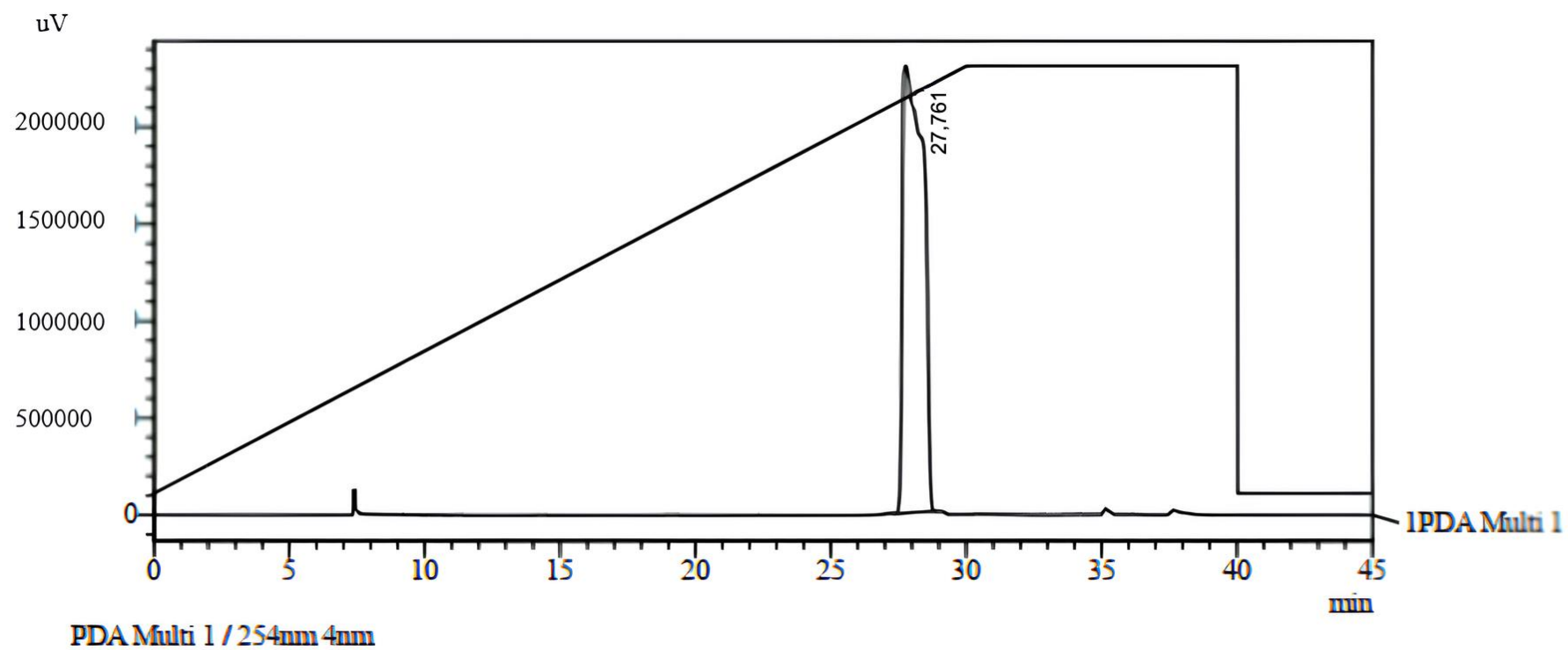


FIGURA 32

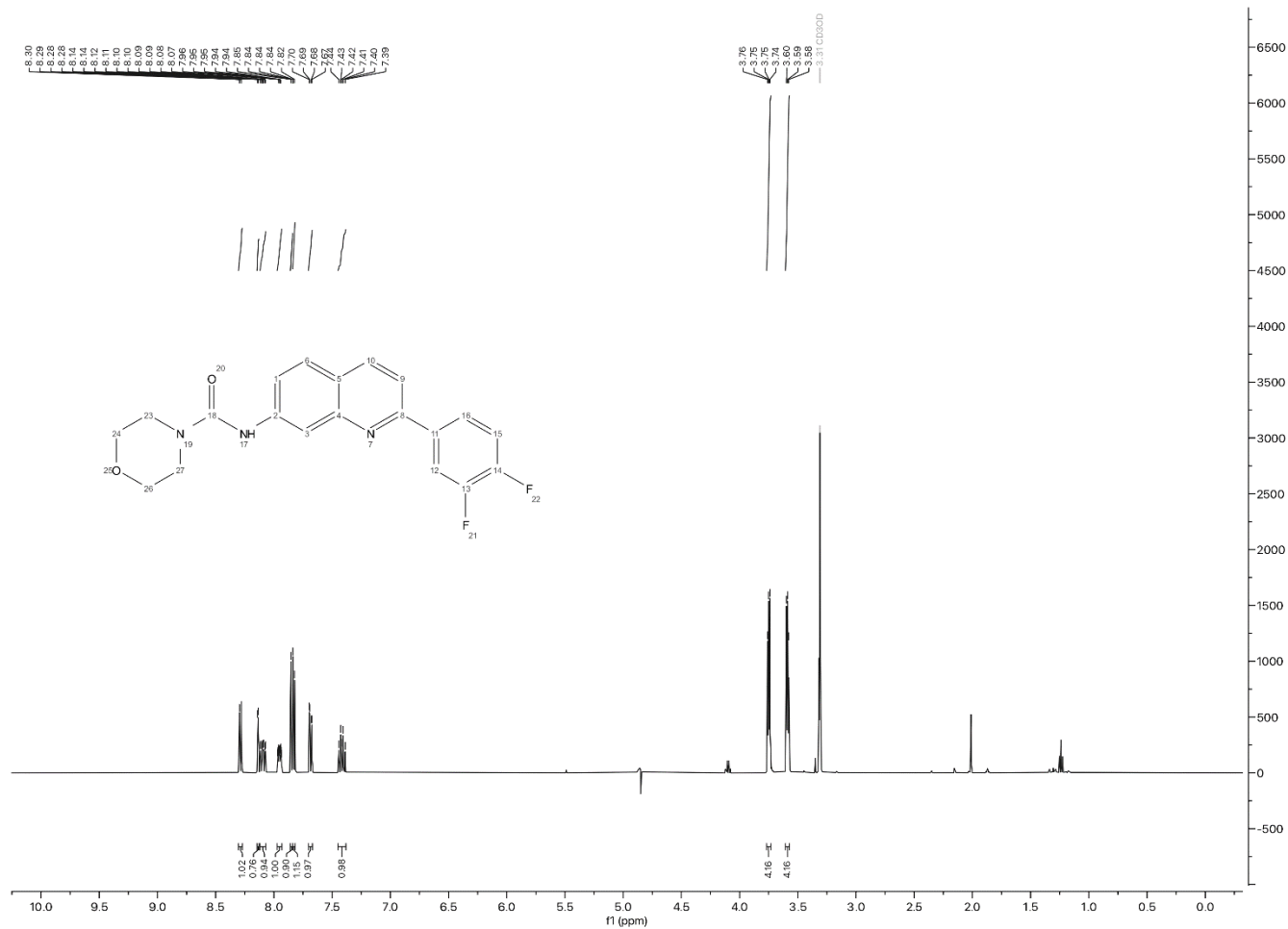


FIGURA 33

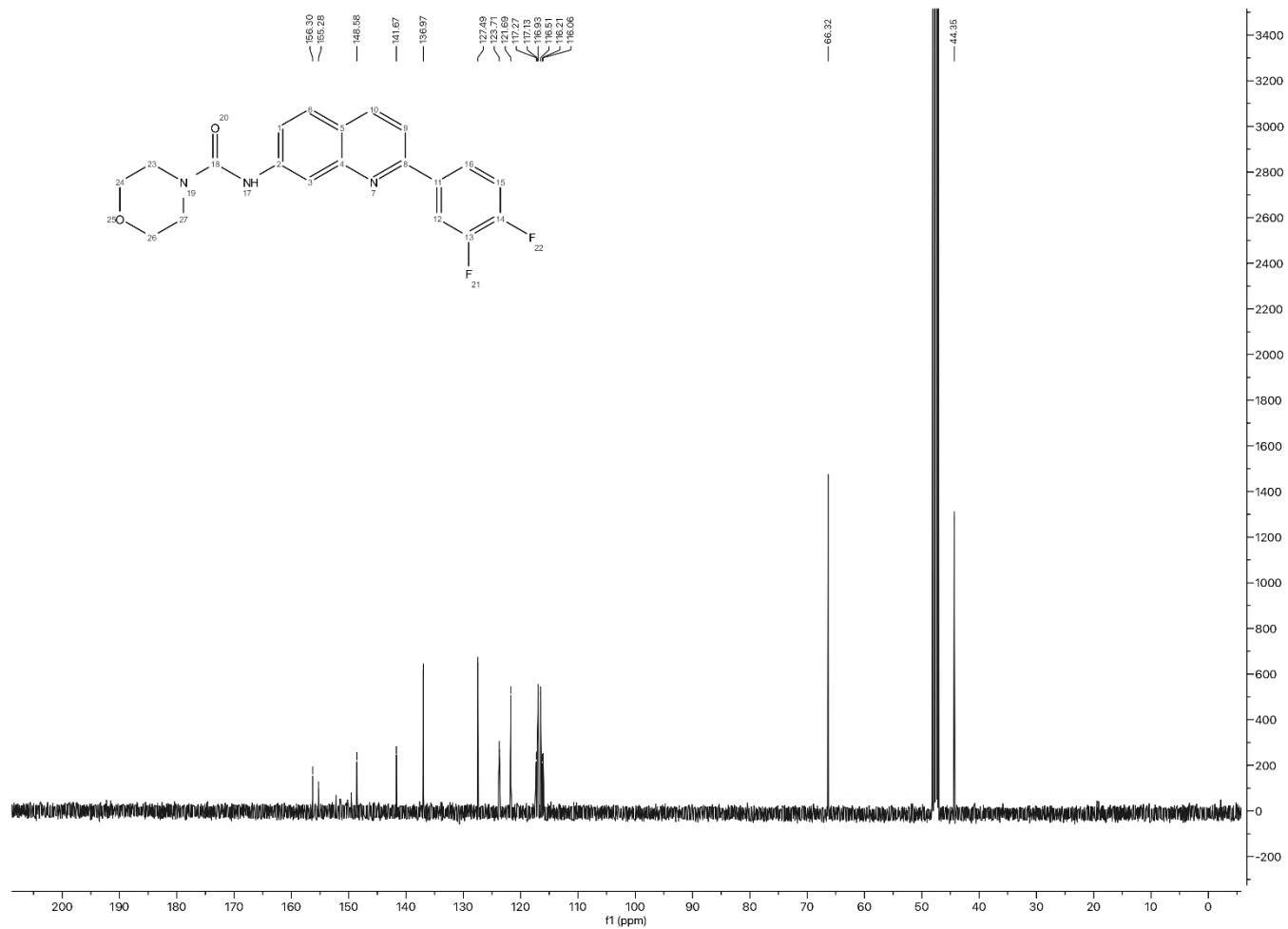


FIGURA 34

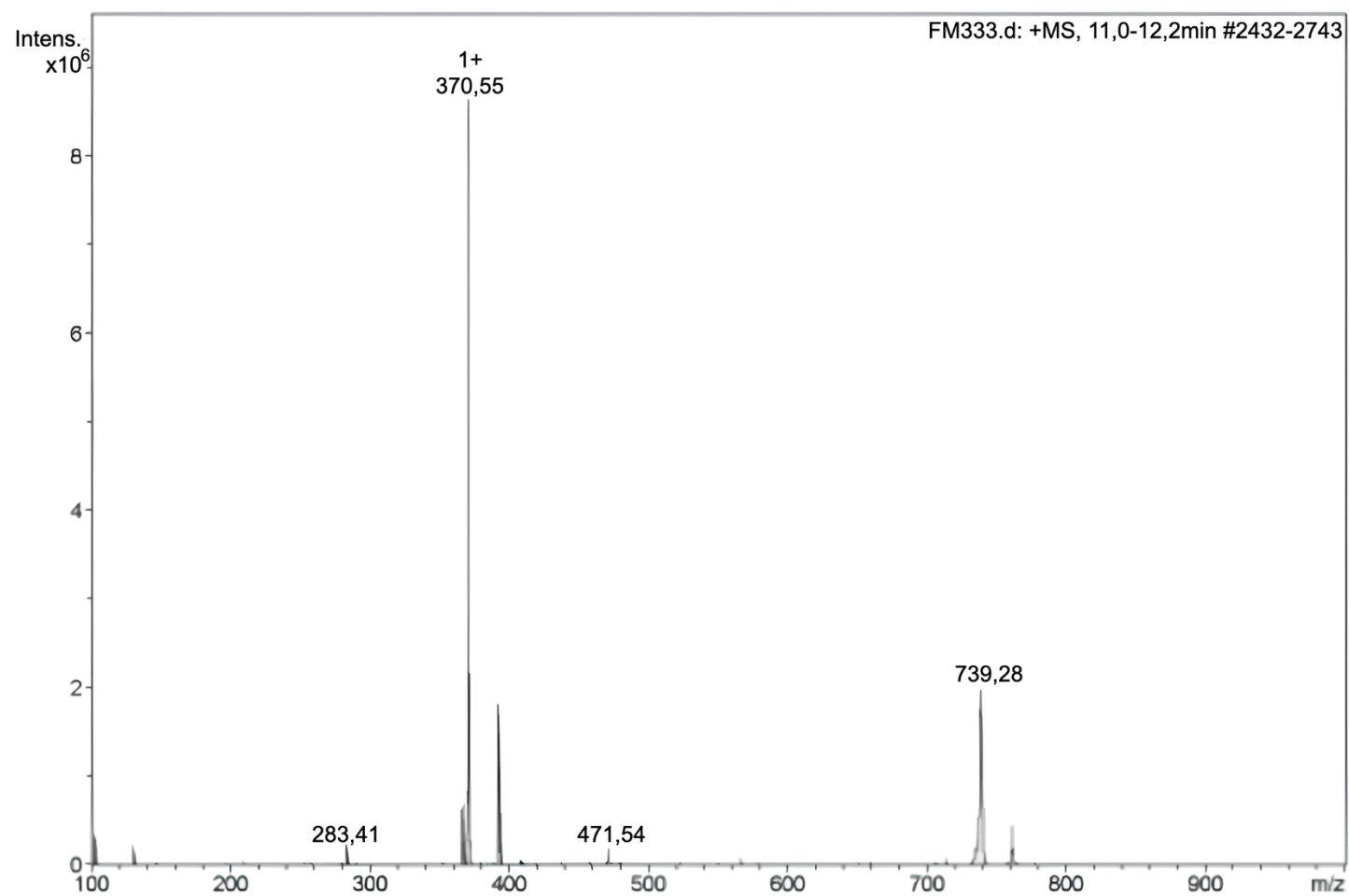


FIGURA 35

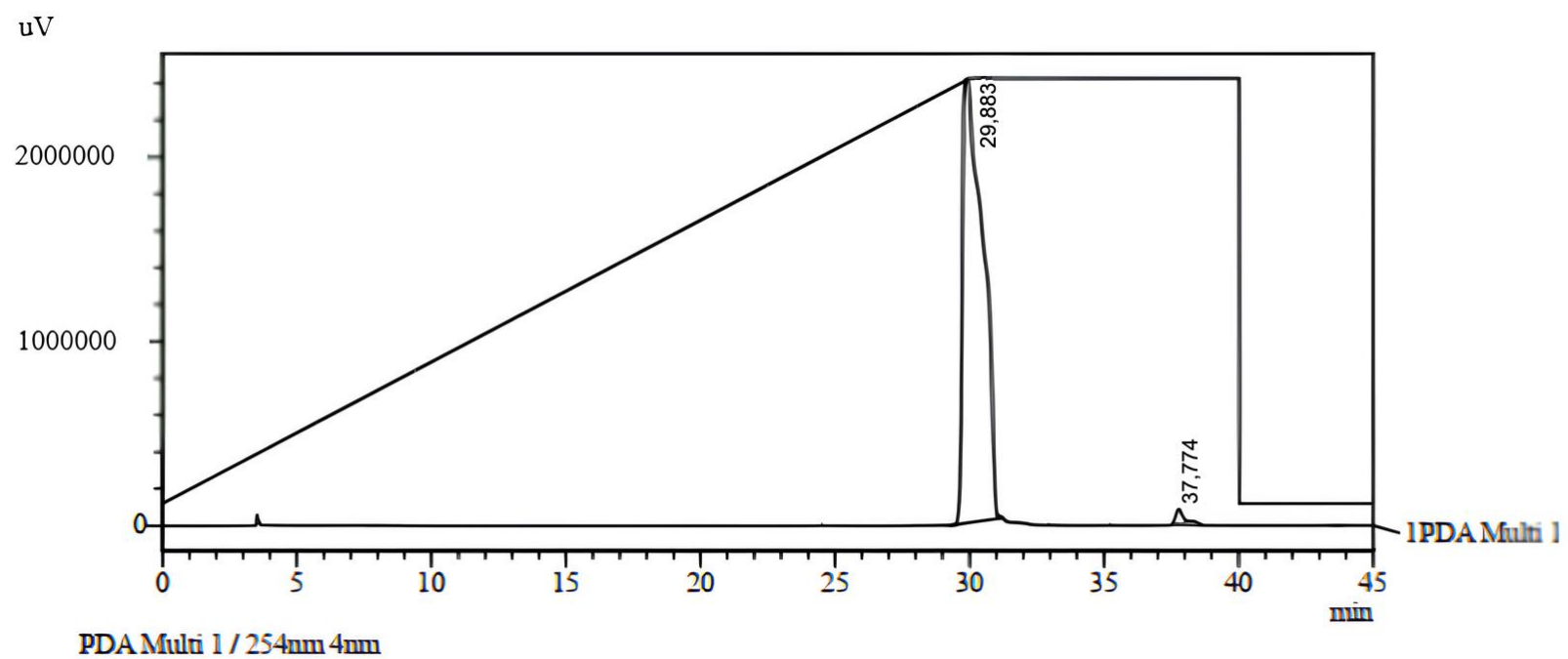


FIGURA 36

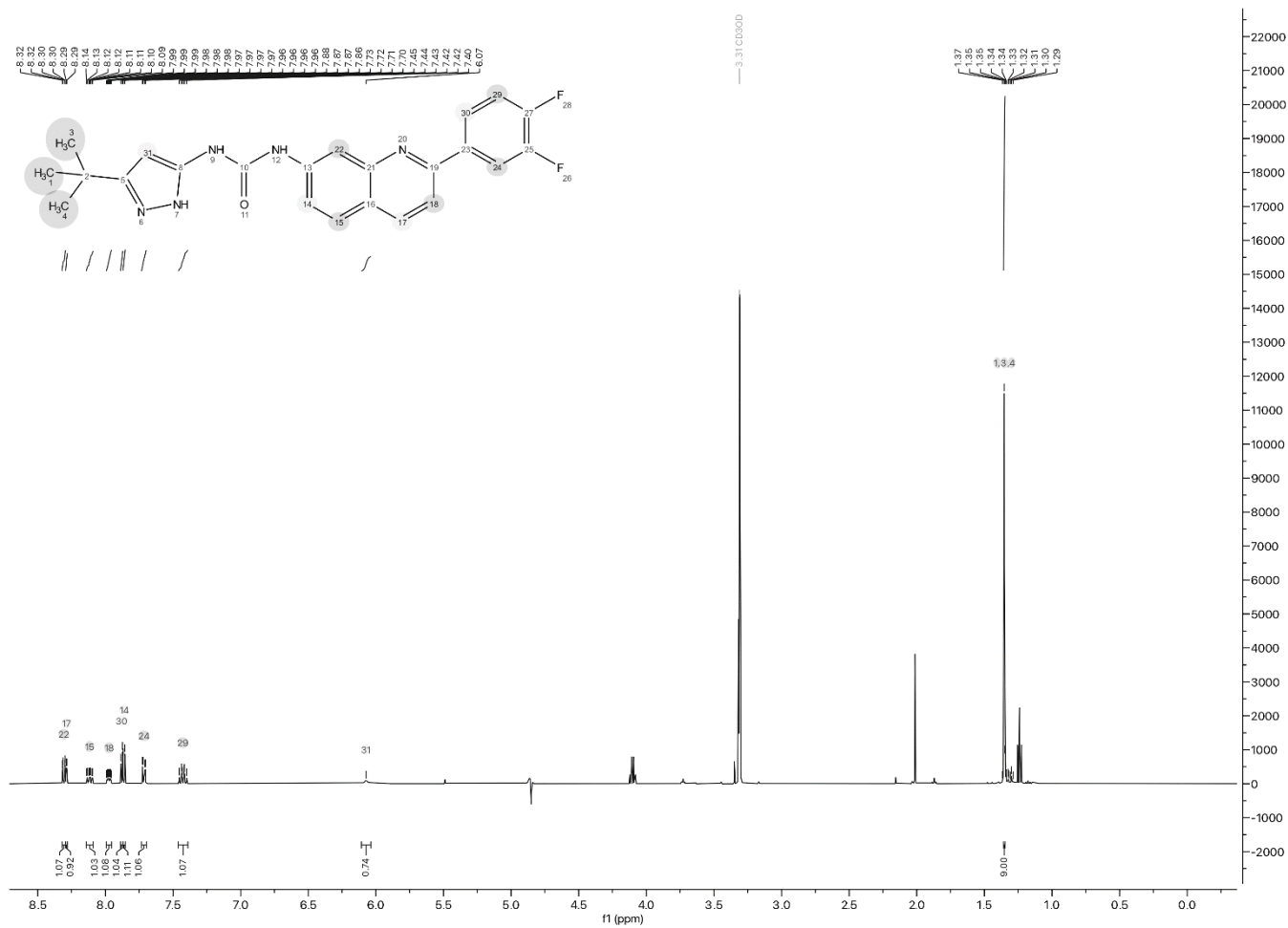


FIGURA 37

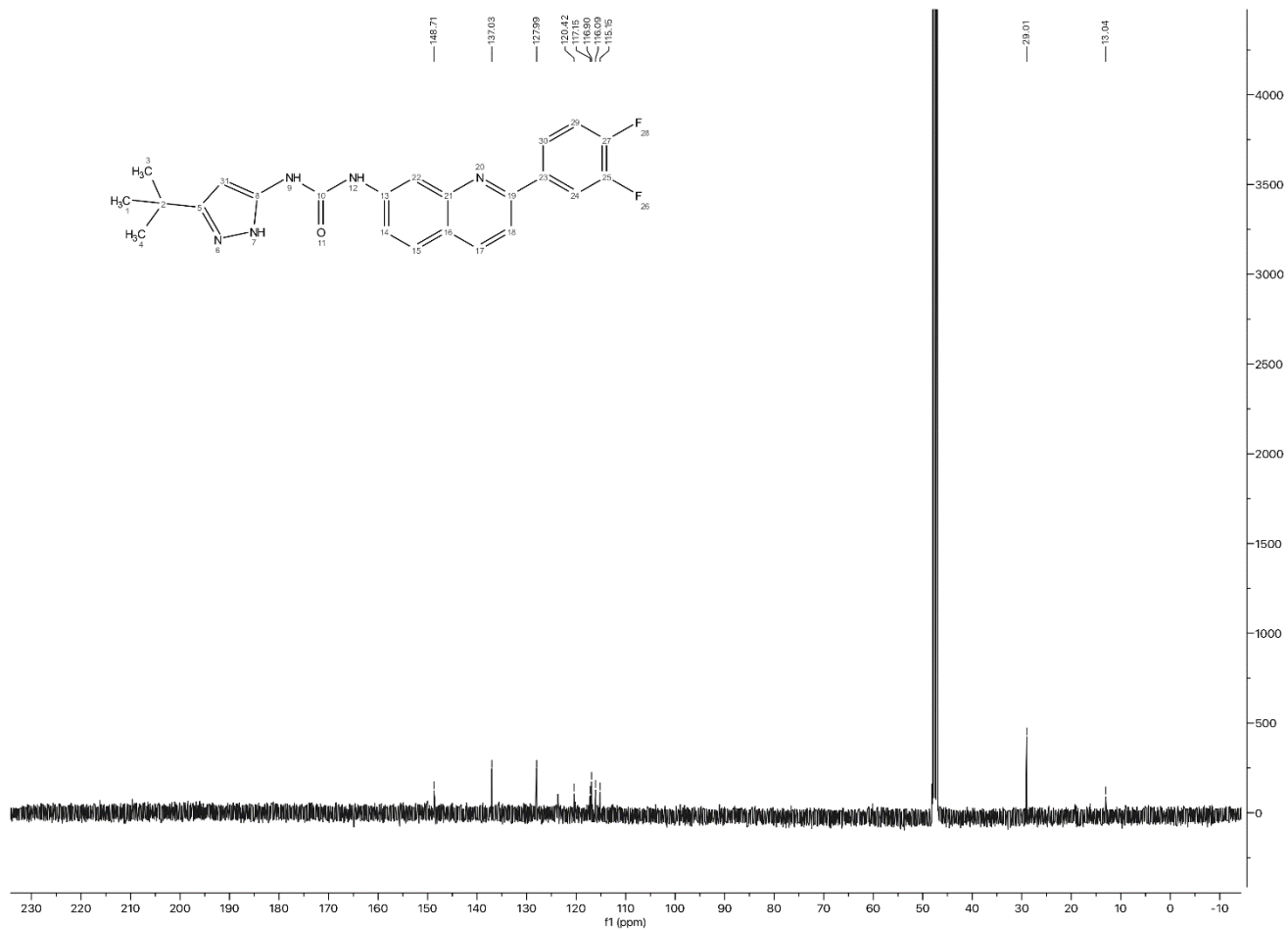


FIGURA 38

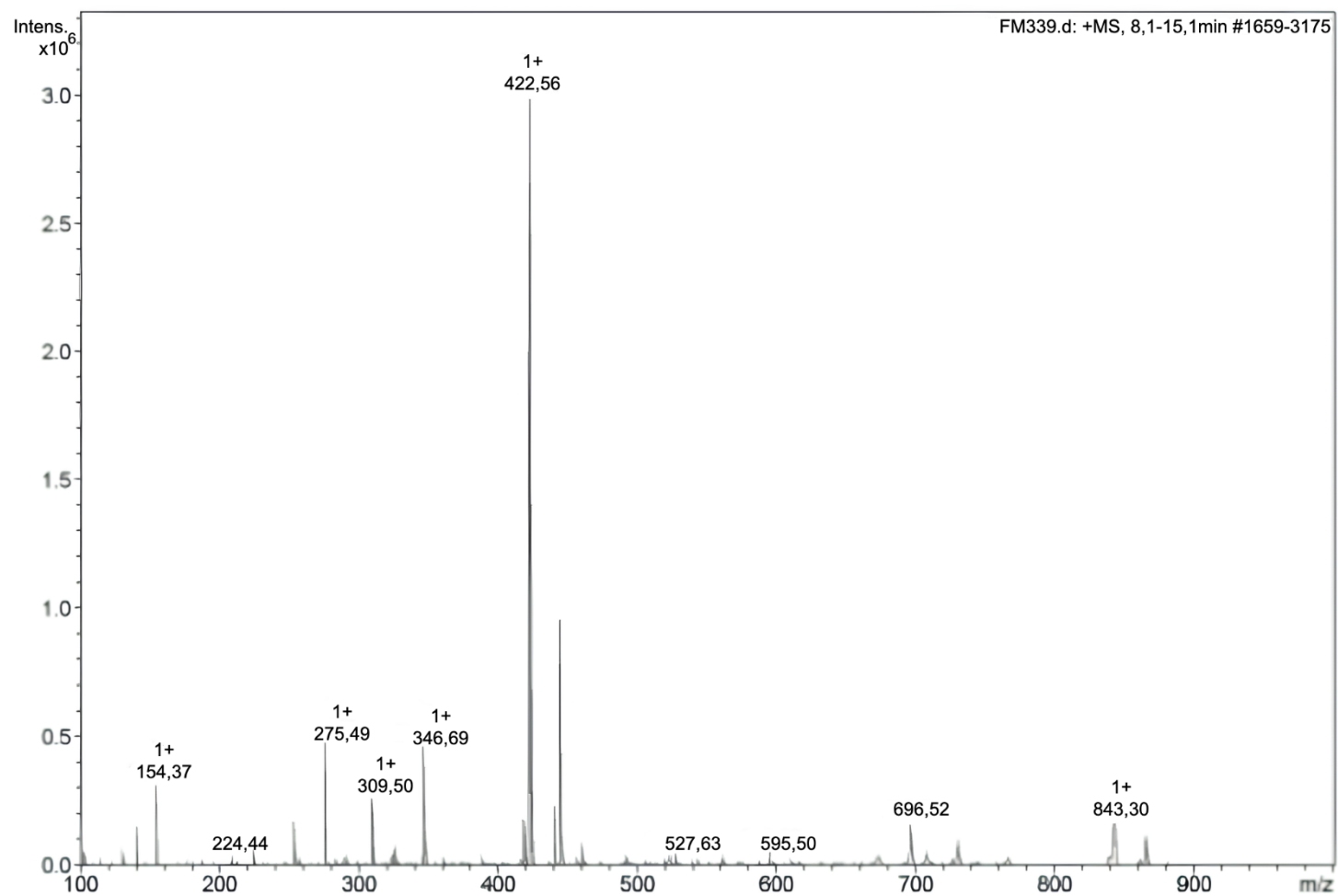


FIGURA 39

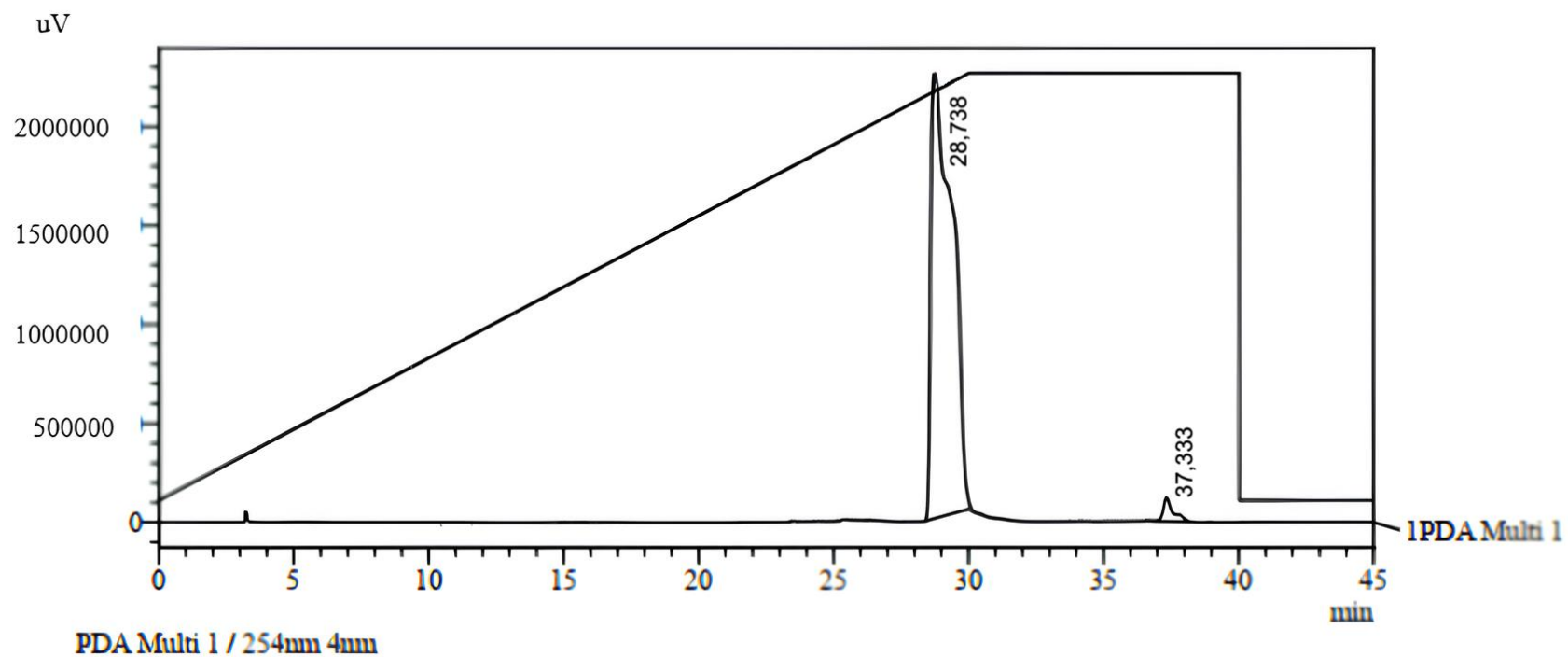


FIGURA 40

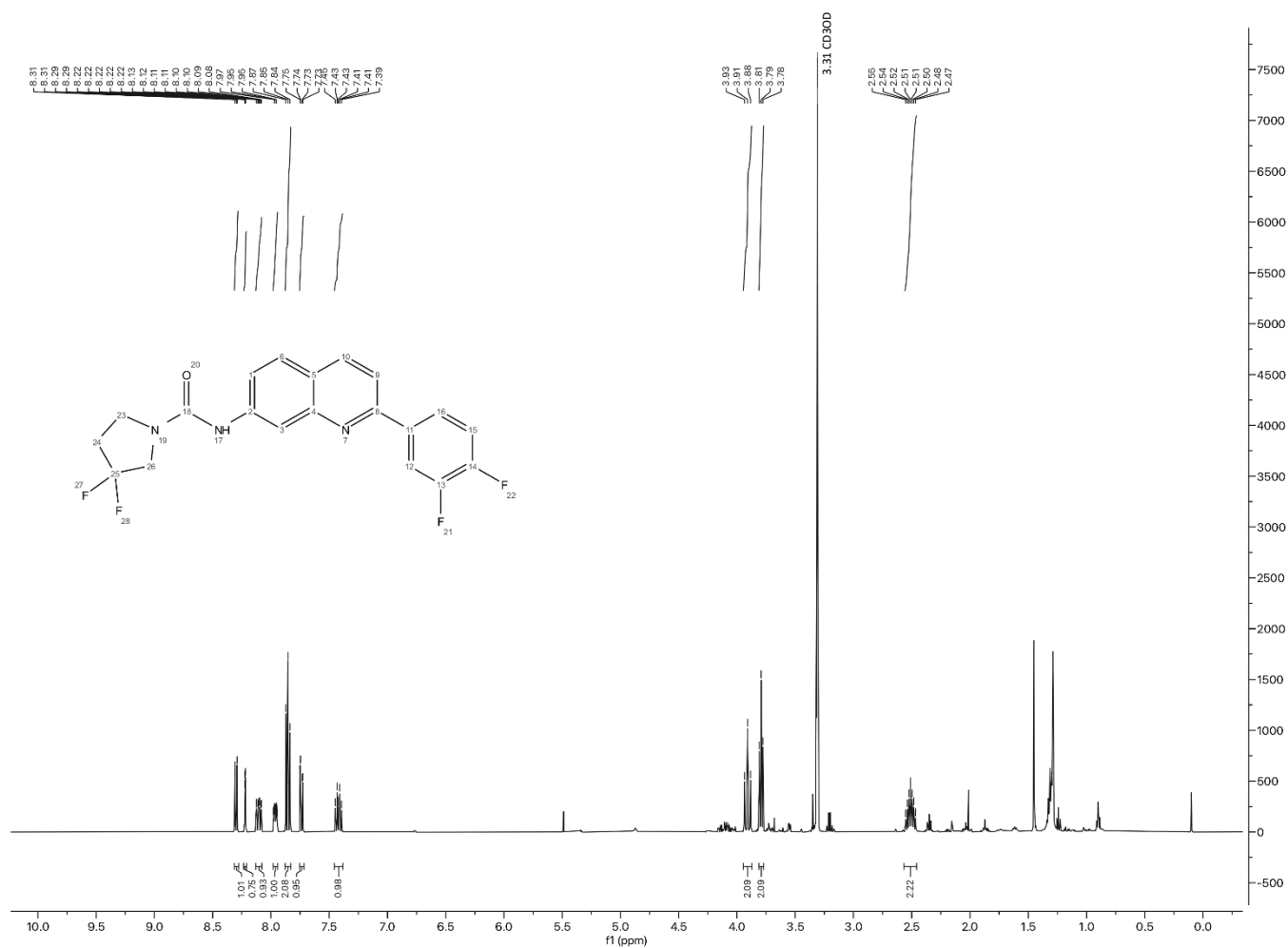


FIGURA 41

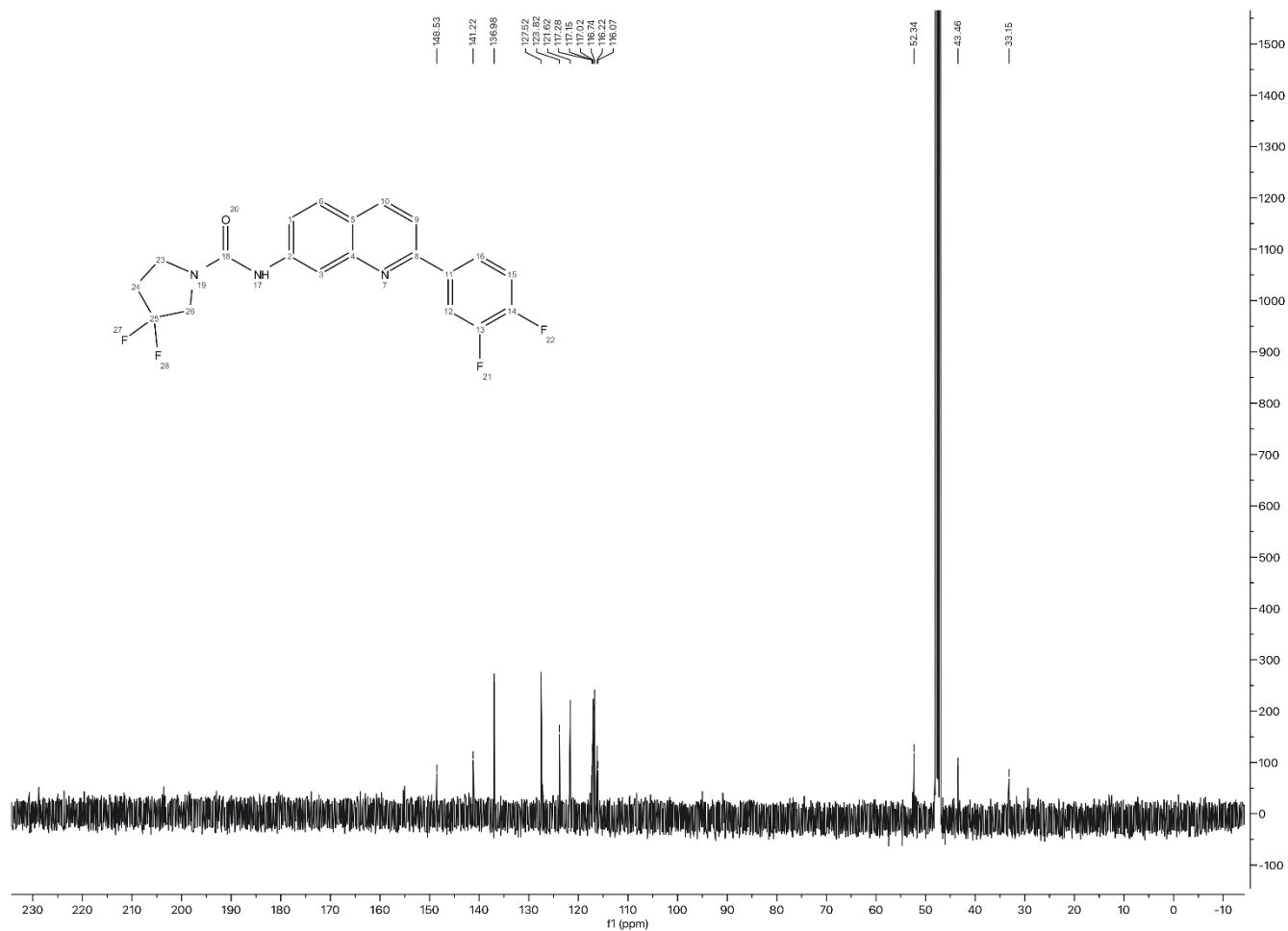
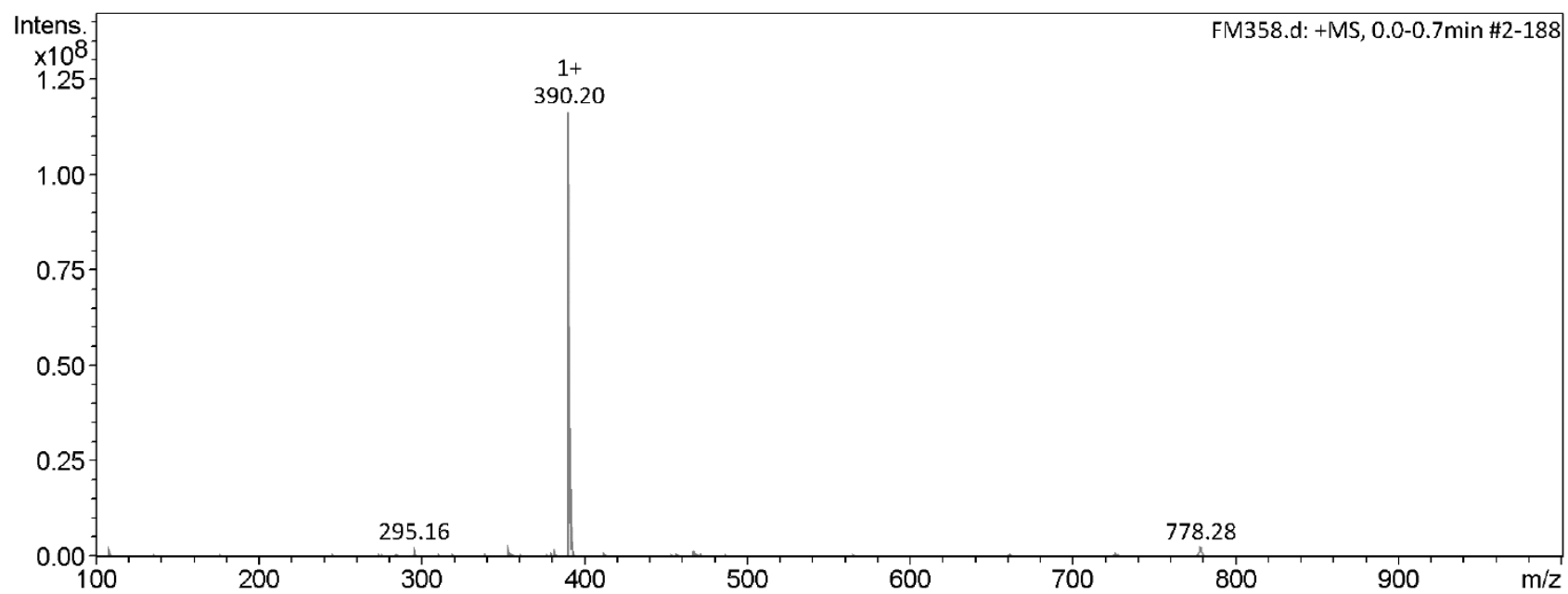
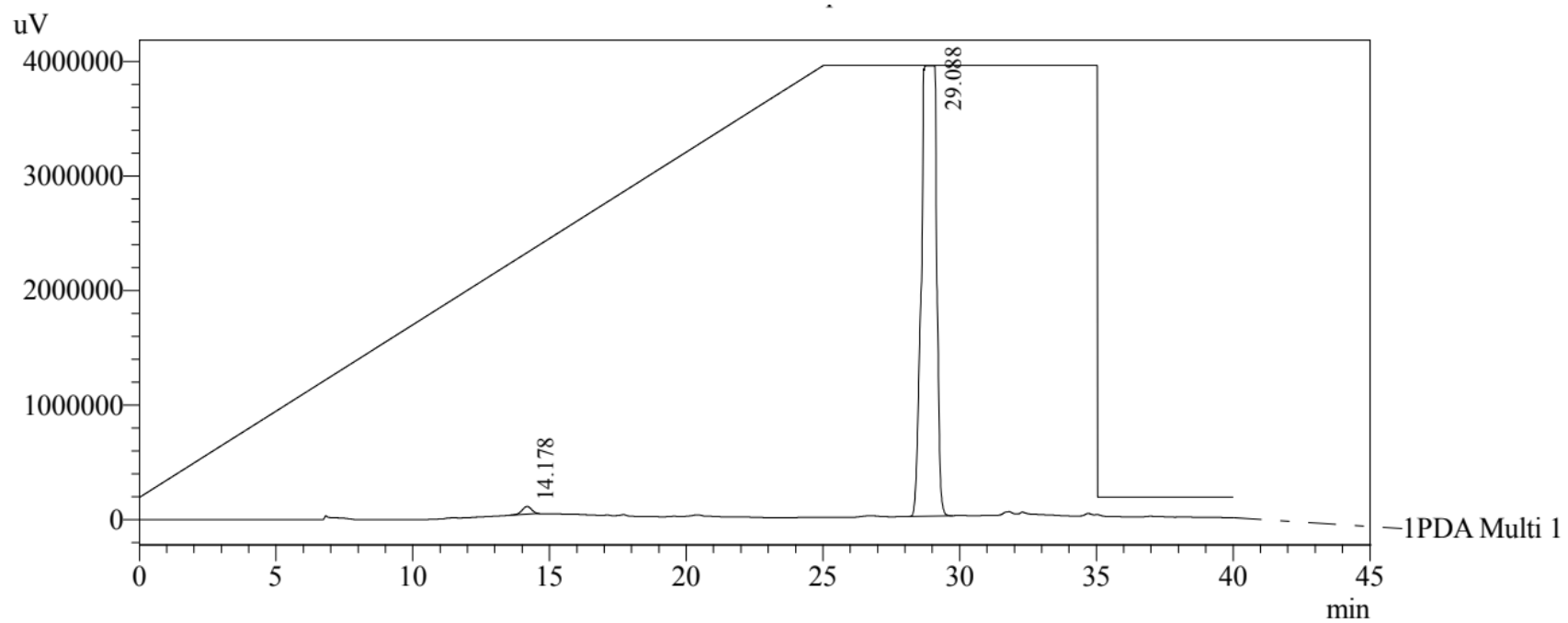


FIGURA 42

**FIGURA 43**



1 PDA Multi 1 / 200nm - 400nm 4nm

FIGURA 44

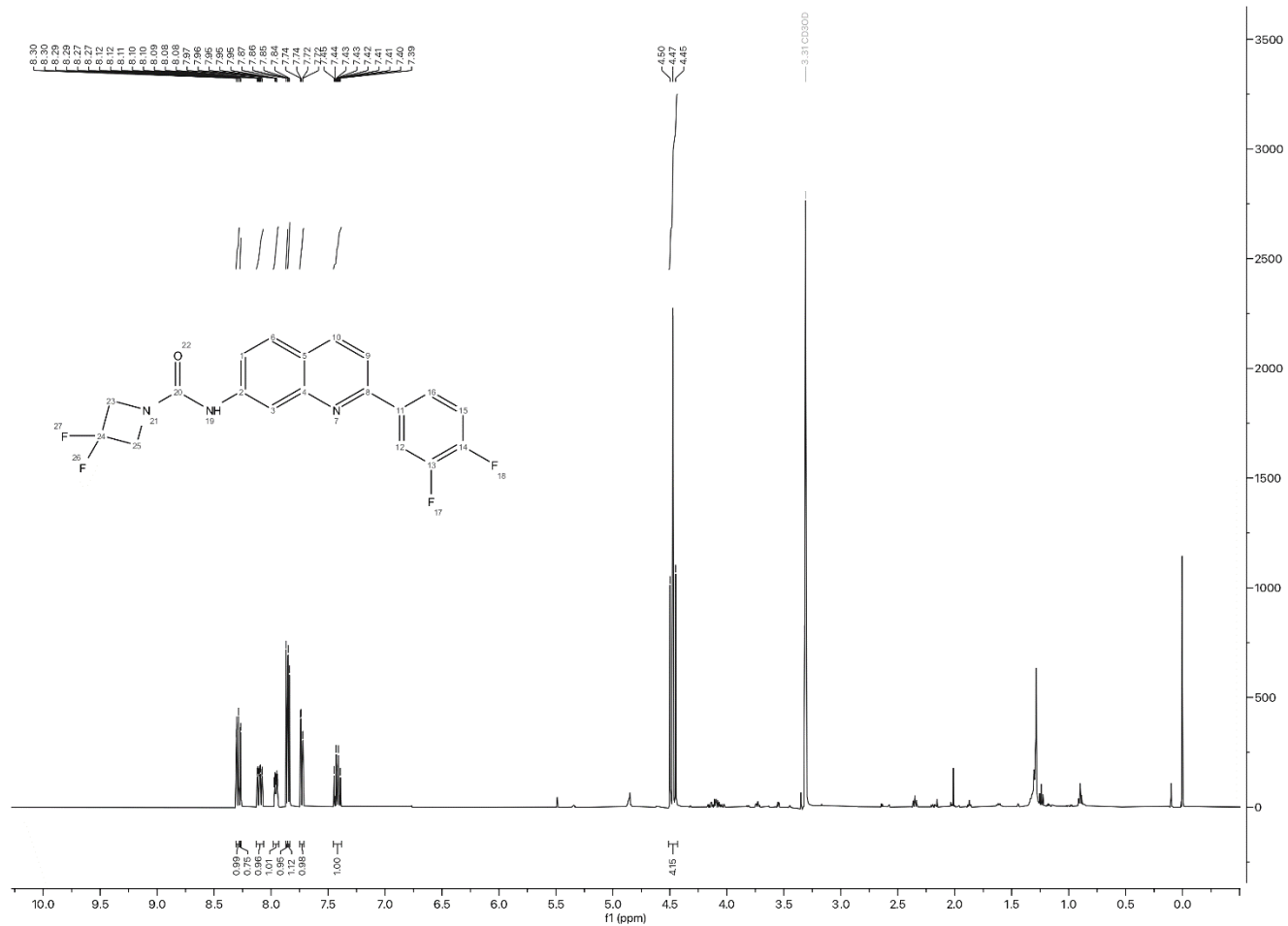


FIGURA 45

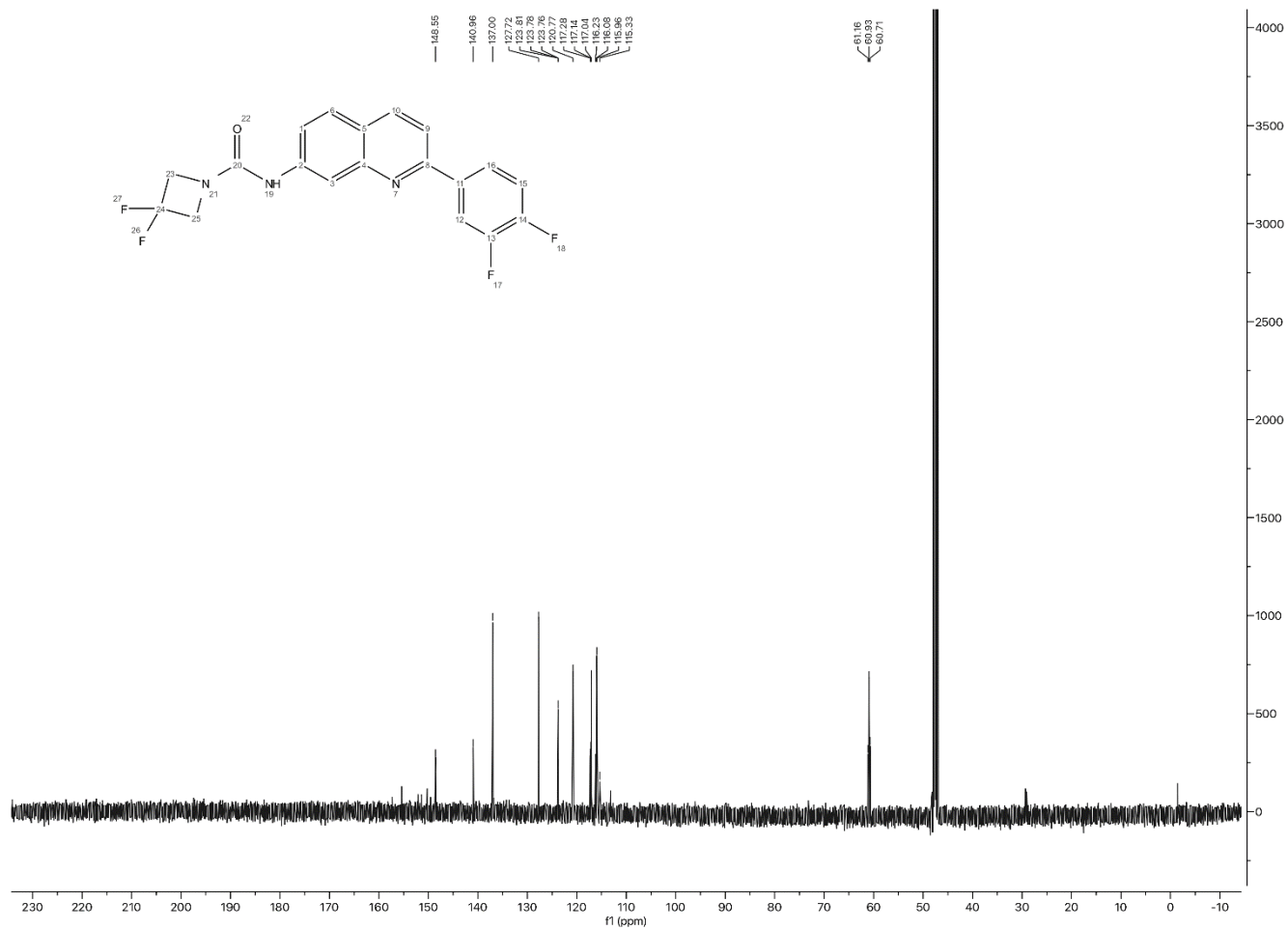


FIGURA 46

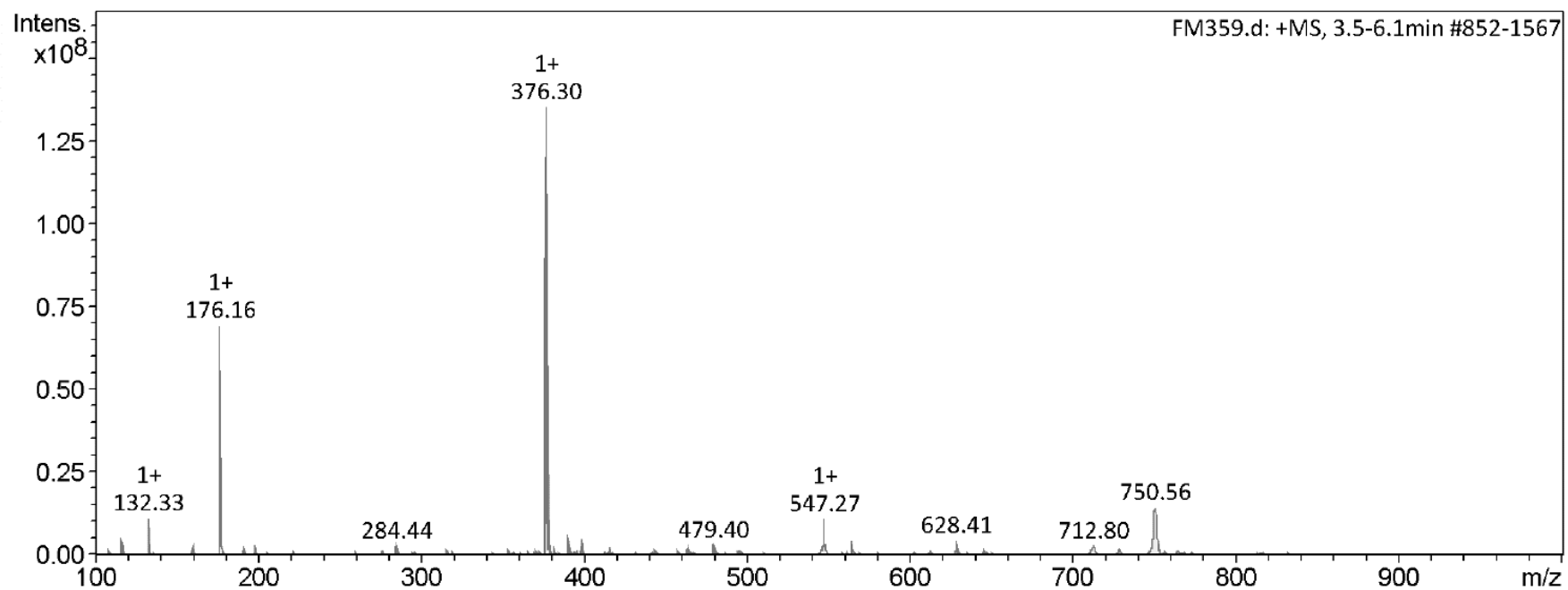


FIGURA 47

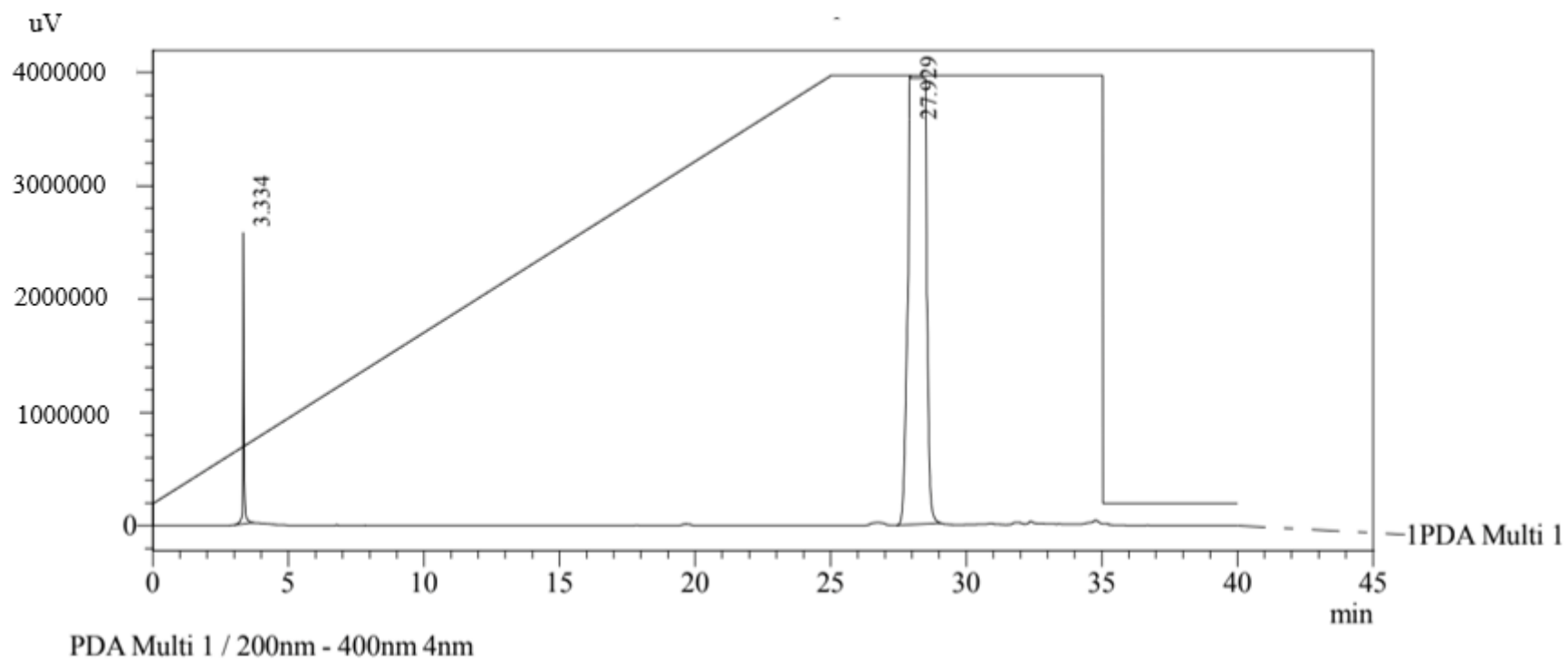


FIGURA 48

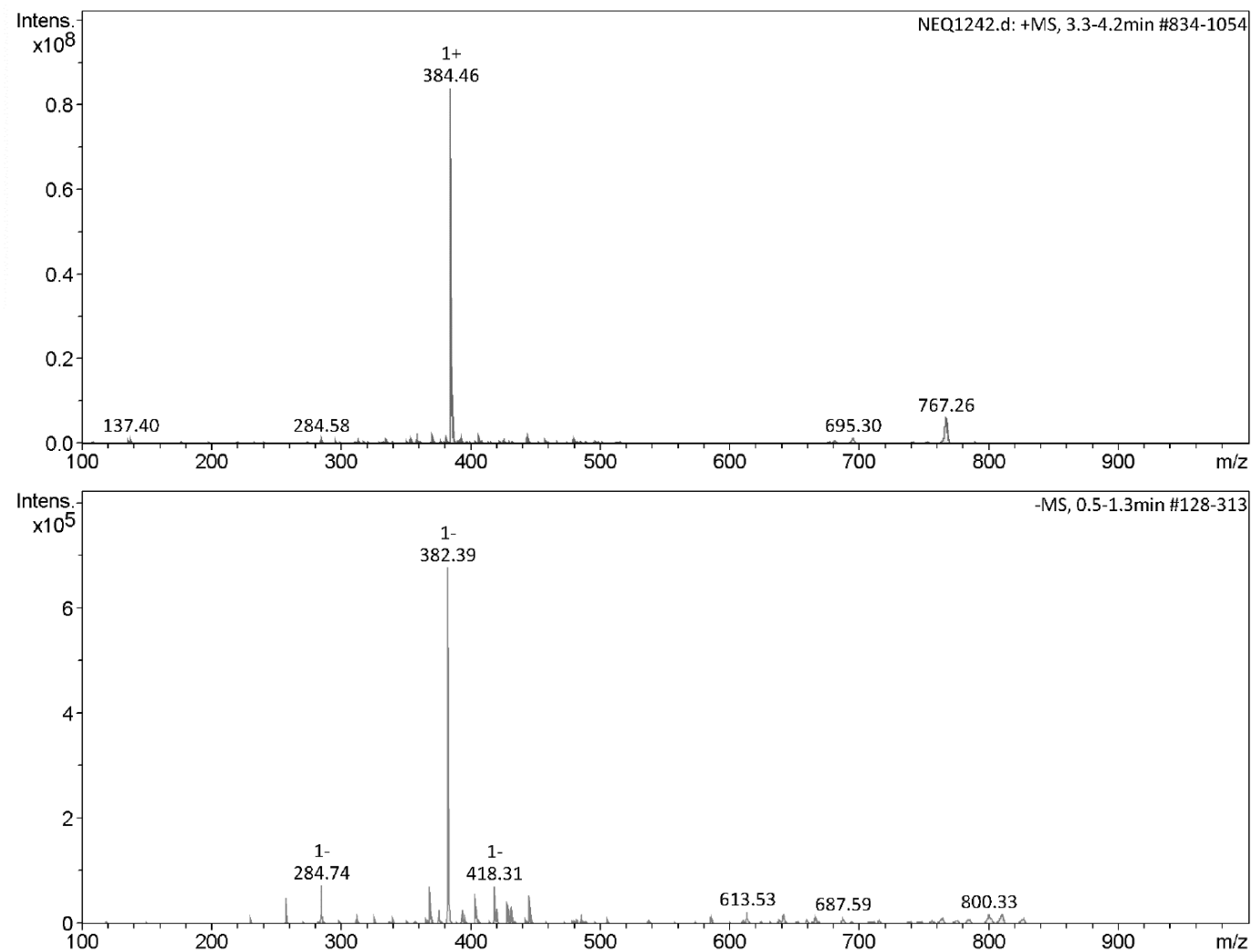
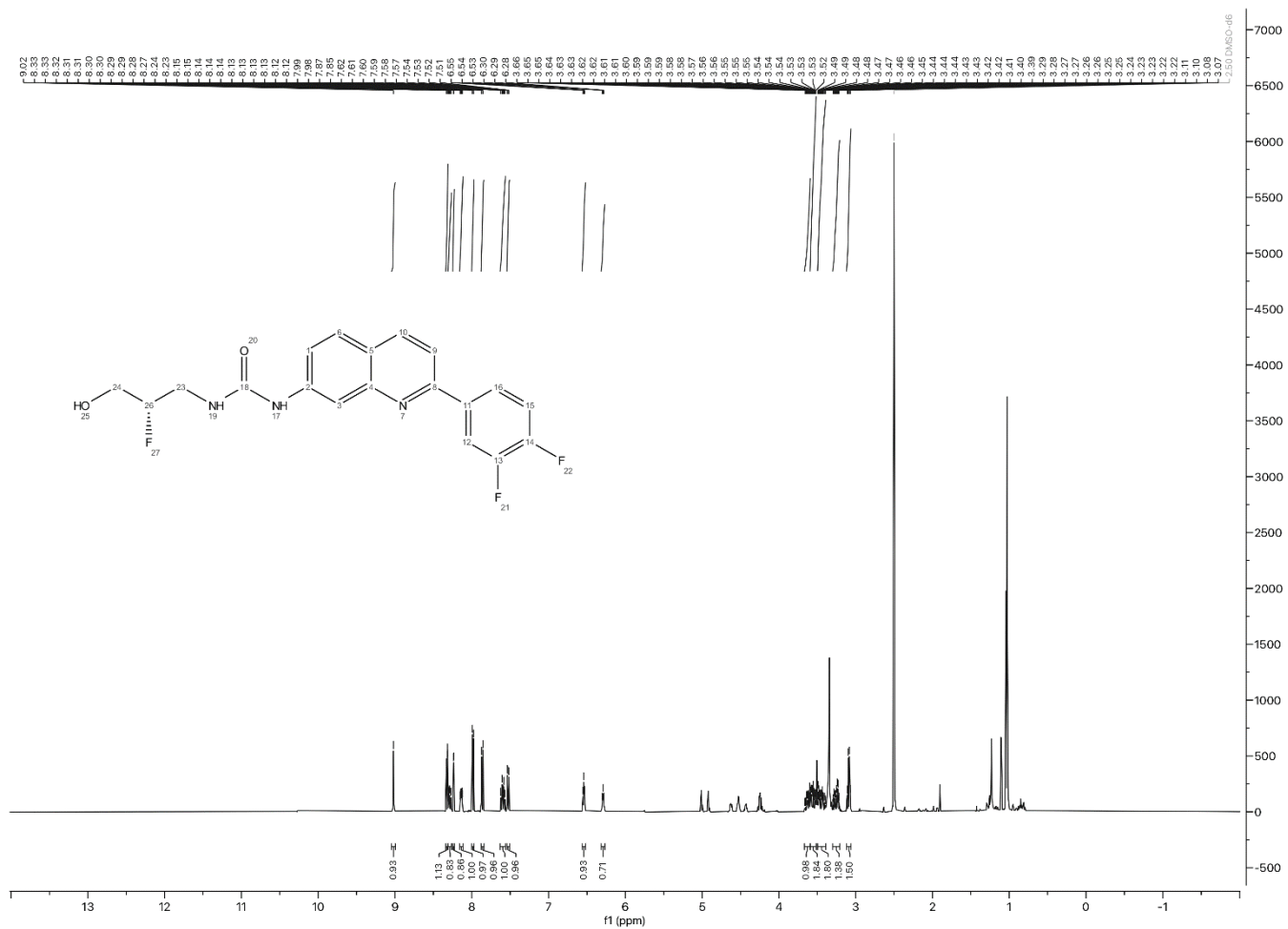


FIGURA 49



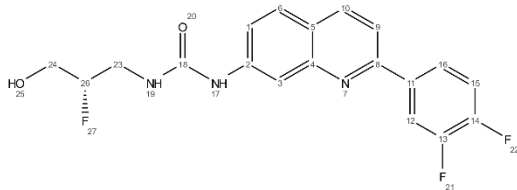
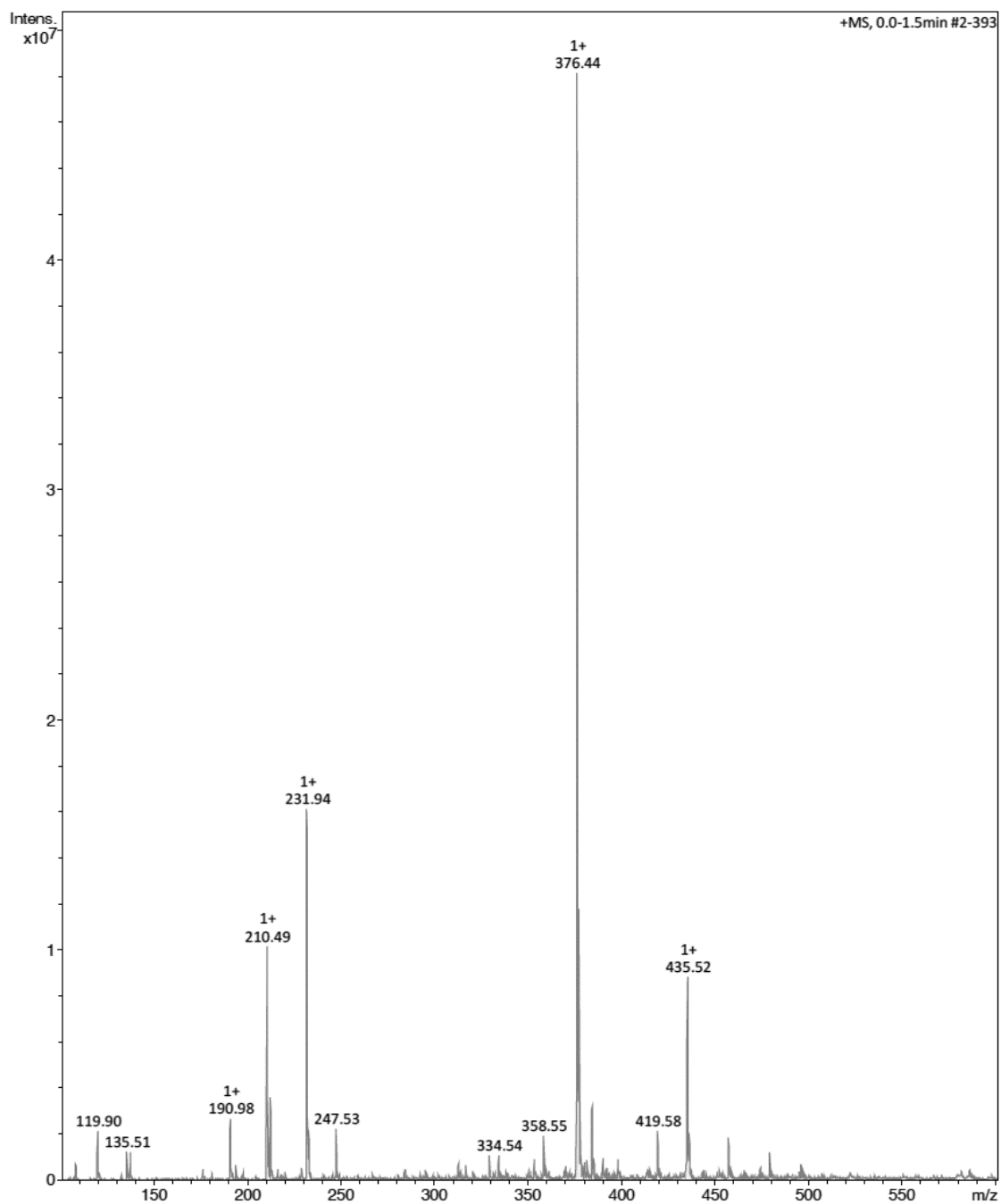


FIGURA 51

**FIGURA 52**

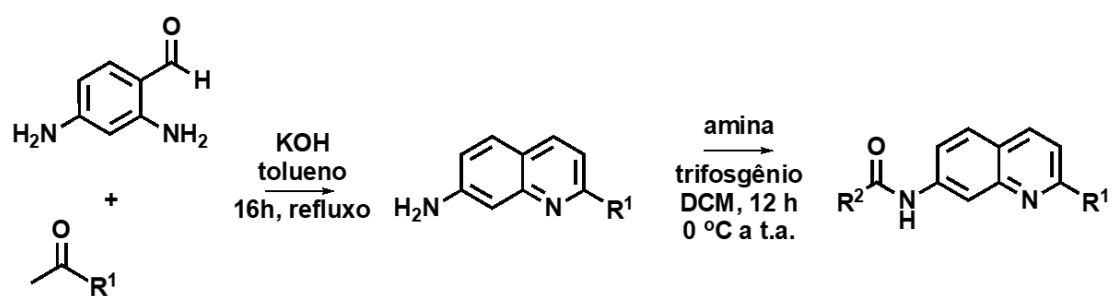


Figura 53

RESUMO

**COMPOSTOS DERIVADOS DE QUINOLINAS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA
QUE OS COMPREENDE E USO DOS COMPOSTOS NA PREPARAÇÃO DE UM
MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CAUSADAS POR UM
PROTOZOÁRIO DA ORDEM TRYPANOSOMATIDA**

A presente invenção se refere a compostos de Fórmula (I), úteis no tratamento de doenças causadas por um protozoário da ordem Trypanosomatida.

Ainda, a presente invenção se refere a uma composição farmacêutica compreendendo os compostos de Fórmula (I) e ao seu uso na preparação de um medicamento para o tratamento de doenças causadas por um protozoário da ordem Trypanosomatida.