



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

(21) BR 112019007271-3 A2



(22) Data do Depósito: 09/10/2017

(43) Data da Publicação Nacional: 19/04/2018

(54) Título: COMPOSTOS DE QUINOXALINA COMO INIBIDORES DO RECEPTOR DA TIROSINA QUINASE DO TIPO III

(51) Int. Cl.: C07D 241/40; C07D 241/44; C07D 401/12.

(30) Prioridade Unionista: 10/10/2016 US 62/406,328.

(71) Depositante(es): DEVELOPMENT CENTER FOR BIOTECHNOLOGY.

(72) Inventor(es): SHAO-ZHENG PENG; CHU-BIN LIAO; HUNG-KAI CHEN; CHEN-HSUAN HO; HUNG-JYUN HUANG; SHIAN-YI CHIOU.

(86) Pedido PCT: PCT US2017055809 de 09/10/2017

(87) Publicação PCT: WO 2018/071348 de 19/04/2018

(85) Data da Fase Nacional: 10/04/2019

(57) Resumo: A invenção refere-se a um composto capaz de inibir quinases para os tratamentos de doenças ou distúrbios mediados por tais quinases, que possui uma estrutura de fórmula (I): fórmula (I) ou um estereoisômero, um tautômero e um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. O composto pode ser usado nos tratamentos de doenças ou condições mediadas por CSF-1R, c-KIT, FLT3 ou PDGFR quinases. Tais doenças ou condições podem incluir cânceres, doenças autoimunes e doenças de reabsorção óssea.

**COMPOSTOS DE QUINOXALINA COMO INIBIDORES DO RECEPTOR DA
TIROSINA QUINASE DO TIPO III**

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Campo da invenção

[0001] A presente invenção refere-se a novos compostos químicos e a métodos para uso na terapia, particularmente a certos compostos de quinoxalina substituídos e aos seus usos na inibição, regulação e/ou modulação do receptor de tirosina quinase do tipo III.

Técnica anterior

[0002] Os receptores de tirosina quinase (RTKs) são uma subfamília das proteínas quinases. Os RTKs do tipo III, incluindo PDGFR α , PDGFR β , FLT3, c-KIT e CSF-1R, estão implicados em várias doenças proliferativas, inflamatórias e autoimunes. Os inibidores de moléculas pequenas dos RTKs do tipo III proporcionam uma abordagem racional aos tratamentos dessas doenças.

[0003] O CSF-1R (M-CSFR) é um receptor para o fator inibitório da migração de macrófagos (M-CSF ou CSF-1). A ligação do CSF-1 ao seu receptor ativa as vias de transdução de sinal, incluindo as vias PI3K/Akt e MAPK, resultando na proliferação, sobrevivência, motilidade e diferenciação das células da linhagem de monócitos/macrófagos. A expressão elevada ou a ativação do CSF-1R e/ou do seu ligante foram verificadas em uma variedade de cânceres, e níveis elevados de M-CSF estão associados com um prognóstico desfavorável em certos tipos de câncer. O M-CSF é uma das várias citocinas implicadas no recrutamento dos macrófagos associados a tumores (TAMs) que contribuem para a angiogênese tumoral e a progressão do tumor para a metástase. A ativação do CSF-1R também leva à proliferação

e à diferenciação de precursores do osteoclasto, mediando assim o processo de reabsorção óssea. Portanto, a inibição do CSF-1R proporciona tratamentos de cânceres, especialmente da invasão de câncer, angiogênese, metástase, imunotolerância e metástases ósseas. Devido à sua função na biologia dos osteoclastos, o CSF-1R é também um importante alvo terapêutico para a osteoporose, artrite inflamatória e outras erosões ósseas inflamatórias.

[0004] O receptor de tirosina quinase das quinases do receptor do fator de crescimento plaquetário (PDGFR) está implicado em vários distúrbios proliferativos, como gliomas, sarcomas, leucemia mielomonocica crônica (CML) e gastrointestinais, tornando-as alvos potenciais para a terapia antitumoral.

[0005] O FLT3 desempenha um papel importante na proliferação e diferenciação das células tronco hematopoiéticas. Mais de uma dúzia de inibidores de FLT3 estão sendo desenvolvidos, e alguns dos quais mostraram efeitos clínicos promissores contra a AML. O receptor FLT3 também é expresso em progenitores das células dendríticas e a inibição do FLT3 dessensibiliza as respostas autoimunes e inflamatórias mediadas pelas DC.

[0006] O c-KIT (ou SCFR) é outro membro da família PDGFR, e as mutações c-KIT estão associadas aos tumores estromais gastrintestinais (GIST), leucemia mieloide/de mastócitos, seminomas/disgerminomas e melanomas. O Gleevec obteve a aprovação do FDA para o GIST mediado pelo c-KIT em 2002.

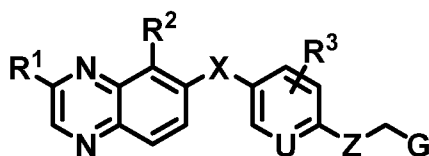
[0007] Embora vários inibidores da tirosina quinase demonstraram ser agentes terapêuticos úteis, ainda há necessidade por inibidores da quinase do tipo III.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0008] A presente invenção refere-se a novos inibidores que inibem quinases, tais como CSF-1R, c-KIT e/ou PDGFR quinases, para o tratamento de doenças ou distúrbios mediados por tais quinases, por exemplo, cânceres, doenças autoimunes e doenças reabsortivas ósseas.

[0009] As modalidades da invenção baseiam-se em conclusões inesperadas de que certos compostos quinoxalina podem inibir as atividades dos RTKs do tipo III (por exemplo, PDGFR α , PDGFR β , FLT3, c-KIT e CSF-1R). Os compostos são úteis em tratamentos médicos, composições farmacêuticas e métodos para modular a atividade dos CSF-1R, FLT3, c-KIT e/ou PDGFR quinases, incluindo as formas tipo selvagem e/ou manipuladas dos CSF-1R, FLT3, c-KIT e/ou PDGFR quinases. Estas propriedades permitem que estes compostos de quinoxalina sejam usados no tratamento de doenças e/ou condições relacionadas com a proteína tirosina quinase.

[0010] De acordo com modalidades desta invenção, um composto pode ter a fórmula geral I:



Fórmula (I)

um estereoisômero do mesmo ou um pró-fármaco do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X, U, Z, G, R¹, R² e R³ são conforme definidos neste documento.

[0011] Um aspecto da invenção refere-se a composições farmacêuticas compreendendo compostos de Fórmula I e um veículo, diluente ou excipiente.

[0012] Outro aspecto da invenção refere-se a um método

de inibição do receptor de tirosina quinase do tipo III, como PDGFR, CSF-1R, FLT-3 e/ou c-KIT em um mamífero. Um método de acordo com modalidades da invenção compreende: a administração ao dito mamífero que necessita de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula I, ou de um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0013] Outro aspecto da invenção refere-se a um método para o tratamento de uma doença ou distúrbio selecionado dentre fibrose, doenças ósseas, câncer, distúrbios autoimunes, doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares, dor e queimaduras em um mamífero. Um método de acordo com modalidades da invenção compreende administrar ao dito mamífero que necessita uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula I, ou de um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0014] Outro aspecto da invenção refere-se ao uso de um composto de fórmula I na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou distúrbio selecionado dentre fibrose, doenças ósseas, câncer, distúrbios autoimunes, doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares, dor e queimaduras em um mamífero.

[0015] Outro aspecto da invenção refere-se a um composto de fórmula I, ou a uma composição farmacêutica do mesmo, para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio selecionado dentre fibrose, doenças ósseas, câncer, distúrbios autoimunes, doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares, dor e queimaduras em um mamífero.

[0016] Outro aspecto da presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um composto desta invenção, um estereoisômero, tautômero, solvato, pró-fármaco ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um veículo ou

excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0017] Outros aspectos e vantagens da invenção serão evidentes a partir da descrição a seguir e das reivindicações em anexo.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0018] Embora várias modalidades serão descritas, entender-se-á que elas não se destinam a limitar a invenção a estas modalidades. Pelo contrário, a invenção destina-se a englobar todas as alternativas, modificações e equivalentes, que podem ser incluídos no escopo da presente invenção, tal como é definido pelas reivindicações.

[0019] O termo "alquila" refere-se a um hidrocarboneto saturado monovalente linear ou ramificado contendo, a menos que seja indicado de outra forma, de 1 a 20 átomos de carbono. As faixas numéricas nesta descrição pretendem incluir qualquer/quaisquer número(s) na faixa definida, como se os números individuais tivessem sido divulgados separadamente. Por exemplo, um grupo alquila de 1 a 20 carbonos incluiria C₁, C₂, ..., C₂₀, bem como C₁-C₂₀, C₁-C₁₅, C₁-C₁₀, C₁-C₆, C₁-C₄, etc. Exemplos de alquila incluem metila, etila, *n*-propila, *i*-propila, *n*-butila, *i*-butila, e *t*-butila.

[0020] O termo "alquenila" refere-se a um hidrocarboneto monovalente, linear ou ramificado, contendo de 2 a 20 átomos de carbono (por exemplo, C₂-C₁₀) e uma ou mais ligações duplas. Exemplos de alquenila incluem etenila, propenila, alila e 1,4-butadienila.

[0021] O termo "alquinila" refere-se a um hidrocarboneto monovalente, linear ou ramificado, contendo de 2 a 20 átomos de carbono (por exemplo, C₂-C₁₀) e uma ou mais ligações triplas. Exemplos de alquinila incluem etinila, 1-propinila, 1- e 2-

butinila e 1-metil-2-butinila.

[0022] O termo "alcoxi" refere-se a um radical -O-alquila, em que a porção alquila é como definida acima. Exemplos de alcoxi incluem metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *i*-butoxi, *s*-butoxi e *t*-butoxi.

[0023] O termo "aciloxi" refere-se a um radical -O-C(O)-R, em que R pode ser H, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila, arila ou heteroarila, conforme definido neste documento.

[0024] O termo "amino" refere-se a NH₂. O termo "alquilamino" refere-se a um radical -N(R)-alquila, em que "alquila" é como definido acima e R pode ser H, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila, arila ou heteroarila.

[0025] O termo "cicloalquila" refere-se a um sistema do anel de hidrocarboneto saturado monovalente com de 3 a 30 átomos de carbono (por exemplo, C₃-C₆ ou C₃₋₁₂). Exemplos de cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, ciclo-octila e adamantanila.

[0026] O termo "cicloalquenila" refere-se a um sistema do anel de hidrocarboneto não aromático monovalente com de 3 a 30 carbonos (por exemplo, C₃-C₆ ou C₃-C₁₂) e uma ou mais ligações duplas. Exemplos incluem ciclopentenila, ciclo-hexenila e ciclo-heptenila.

[0027] O termo "heterocicloalquila" refere-se a um sistema do anel monocíclico de 5 a 8 membros, bicíclico de 8 a 12 membros ou tricíclico de 11 a 14 membros não aromático monovalente, possuindo um ou mais heteroátomos (tais como O, N, S ou Se). Exemplos de grupos heterocicloalquila incluem

piperazinila, pirrolidinila, piperidinila, dioxanila, morfolinila e tetra-hidrofuranila.

[0028] O termo "heterocicloalquenila" refere-se a um sistema do anel monocíclico de 5 a 8 membros, bicíclico de 8 a 12 membros ou tricíclico de 11 a 14 membros não aromático monovalente, possuindo um ou mais heteroátomos (tais como O, N, S ou Se) e uma ou mais ligações duplas.

[0029] O termo "arila" refere-se a um sistema do anel monocíclico de 6 carbonos, bicíclico de 10 carbonos ou tricíclico de 14 carbonos. Exemplos de grupos arila incluem fenila, naftila e antracenila.

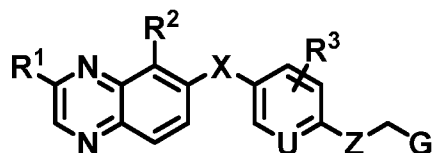
[0030] O termo "ariloxila" refere-se a uma -O-arila, em que "arila" é como definido acima. O termo "arilamino" refere-se a uma -N(R)-arila, em que "arila" é como definido acima e R pode ser H, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila, arila ou heteroarila. O termo "heteroarila" refere-se a um sistema do anel monocíclico de 5 a 8 membros, bicíclico de 8 a 12 membros ou tricíclico de 11 a 14 membros aromático monovalente, possuindo um ou mais heteroátomos (tais como O, N, S ou Se). Exemplos de grupos heteroarila incluem piridila, furila, imidazolila, benzimidazolila, pirimidinila, tienila, quinolinila, indolila, tiazolila, pirrolila, isoquinolinila, purinila, oxazolila, pirazolila e carbazolila. Em todos esses termos, a porção "arila" é como definida acima.

[0031] A alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquenila, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, arila e heteroarila podem ser porções substituídas ou não substituídas. Possíveis substituintes no amino, alquilamino, arilamino,

alcoxi, ariloxi, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquenila, arila e heteroarila incluem alquila C₁-C₁₀, alquenila C₂-C₁₀, alquinila C₂-C₁₀, cicloalquila C₃-C₂₀, cicloalquenila C₃-C₂₀, heterocicloalquila C₁-C₂₀, heterocicloalquenila C₁-C₂₀, alcoxi C₁-C₁₀, arila, ariloxi, heteroarila, heteroariloxi, amino, alquilamino C₁-C₁₀, arilamino, hidroxí, halo, oxo (O=), tioxo (S=), tio, alquiltio C₁-C₁₀, ariltio, alquilsulfonila C₁-C₁₀, arilsulfonila, acilamino, aminoacila, aminotioacila, amidino, mercapto, amido, tioureido, tiocianato, sulfonamido, guanidina, ureido, ciano, nitro, acila, tioacila, aciloxi, carbamido, carbamila, (-C(O)NH₂), carboxila (-COOH) e éster carboxílico. Os substituintes possíveis na alquila, alquenila ou alquinila incluem todos os substituintes acima indicados, exceto alquila C₁-C₁₀. Cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila, arila e heteroarila também podem ser fundidos uns com os outros.

[0032] São aqui fornecidos compostos e suas composições farmacêuticas, que são úteis no tratamento ou prevenção de doenças, condições e/ou distúrbios modulados/mediados por (ou associados a) uma proteína tirosina quinase, tal como o CSF-1R.

[0033] As modalidades da invenção referem-se aos compostos de fórmula I:



Fórmula (I)

ou um estereoisômero, um tautômero, um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo,

em que:

X é selecionado do grupo consistindo em CR^4R^5 , NR^6 , O e S;

Z é selecionado do grupo consistindo em $-NR^7-$ e $-O-$;

U é N ou CR^8 ;

G é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, cicloalquila, heterociclo, alqueno e alquino, sendo cada um deles opcionalmente substituído com hidrogênio, deutério, halogênio, ciano, alcoxi C_1-C_6 , alquiltiol C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_6 e cicloalquila C_3-C_6 .

R^1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, amino, hidroxila, alquila C_1-C_6 , alquenila C_2-C_6 , alquinila C_2-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , alquila C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_6 , alquila C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_6 , cicloalquenila C_3-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_6 , cicloalquilamino C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalcoxi C_3-C_6 , arila, uma heterociclila de 3 a 6 membros e uma heteroarila de 5 a 6 membros, sendo que o alquilamino, dialquilamino, alcoxi, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquilamino, cicloalcoxi, heterociclila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídos com halogênio, amino, hidroxila, ciano, nitro, alquila C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 e ciclopropila;

R^2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, nitro, ciano, trifluormetila, alquilamino C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ácido carboxílico, alquilcarbonila C_1-C_6 , alquenilcarbonila C_2-C_6 , alcoxycarbonila C_1-C_6 , aminocarbonila, alquilaminocarbonila C_1-C_6 e dialquilaminocarbonila C_1-C_6 ;

R^3 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, ciano, trifluormetila, alquila C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 e dialquilamino C_1-C_6 ;

C₆;

R⁴ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ e arila;

R⁵ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, alquila C₁-C₆ e haloalquila C₁-C₆;

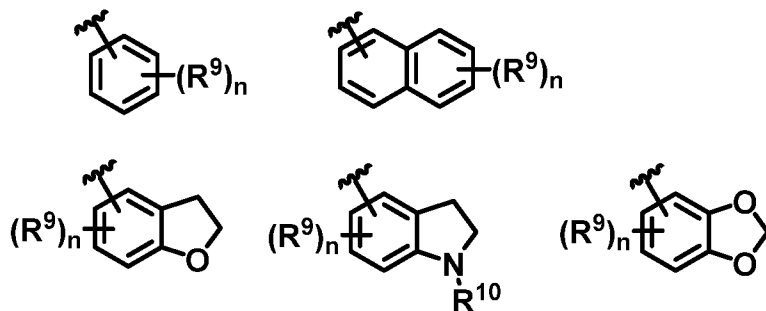
R⁶ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila C₁-C₆ e haloalquila C₁-C₆;

R⁷ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila C₁-C₆ e haloalquila C₁-C₆; e

R⁸ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, ciano, trifluormetila, alquila C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆ e dialquilamino C₁-C₆.

[0034] De acordo com algumas modalidades da invenção, um composto de Fórmula 1 pode compreender:

G selecionado de:



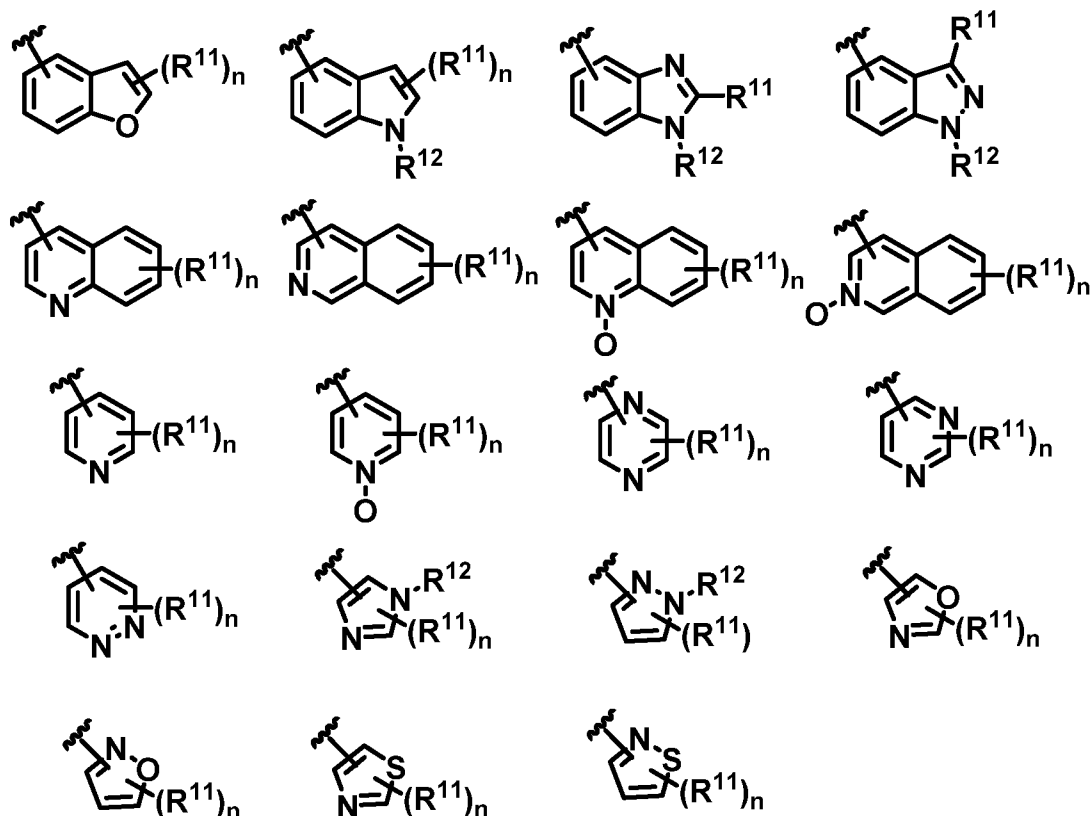
em que

R⁹ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, nitro, ciano, trifluormetila, trifluormetoxi, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆-alquila C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆-alquila C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquila C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ácido carboxílico, carbonilalcoxi C₁-C₆, carbonilalquilamino C₁-C₆ e carbonildialquilamino C₁-C₆; e

R^{10} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila C_1-C_6 e haloalquila C_1-C_6 .

[0035] De acordo com algumas modalidades da invenção, um composto de fórmula 1 pode compreender:

G selecionado de:



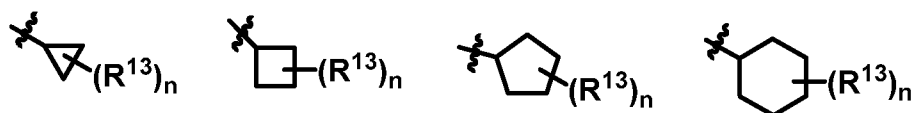
em que

R^{11} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, nitro, ciano, trifluormetila, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ácido carboxílico, carbonilalcoxi C_1-C_6 , carbonilalquilamino C_1-C_6 e carbonildialquilamino C_1-C_6 ; e

R^{12} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila C_1-C_6 e haloalquila C_1-C_6 .

[0036] De acordo com algumas modalidades da invenção, um composto de fórmula 1 pode compreender:

G selecionado de:



em que

R^{13} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, nitro, ciano, trifluormetila, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ácido carboxílico, alcoxycarbonila C_1-C_6 , alquilaminocarbonila C_1-C_6 e dialquilaminocarbonila C_1-C_6 .

[0037] De acordo com algumas modalidades da invenção, um composto de fórmula 1 pode compreender:

G selecionado de:



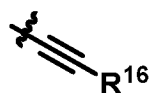
em que

R^{14} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, nitro, ciano, trifluormetila, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ácido carboxílico, alcoxycarbonila C_1-C_6 , alquilaminocarbonila C_1-C_6 e dialquilaminocarbonila C_1-C_6 ; e

Q é selecionado de NR^{15} , O e S , em que R^{15} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila C_1-C_6 e haloalquila C_1-C_6 .

[0038] De acordo com algumas modalidades da invenção, um composto de fórmula 1 pode compreender:

G selecionado de:

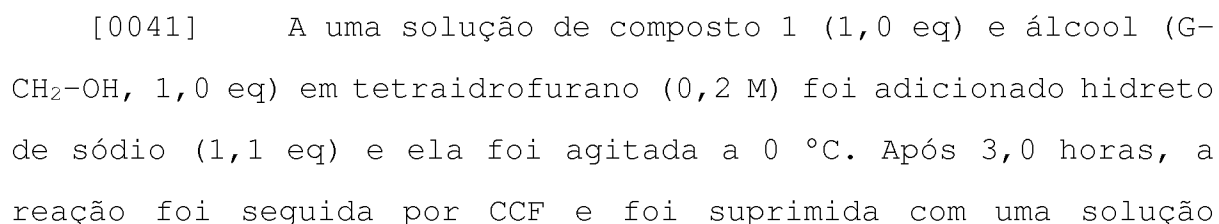


em que

R^{16} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , heterociclila de 3 a 6 membros, heteroarila de 5 a 6 membros, alcoxycarbonila C_1-C_6 ,

[0040] Os esquemas reacionais a seguir, do esquema reacional 1 ao esquema reacional 15, fornecem procedimentos exemplificativos que podem ser utilizados para preparar os compostos de fórmula (I). Contudo, uma pessoa versada na técnica compreenderá que estes exemplos são apenas para fins ilustrativos e que modificações ou variações são possíveis, sem se afastarem do escopo da invenção. Um composto de quinoxalina sintetizado de acordo com as modalidades da invenção pode ser purificado com quaisquer técnicas conhecidas, tais como por cromatografia em coluna flash, cromatografia líquida de alta eficiência, cristalização ou quaisquer outros métodos adequados.

Esquema reaccional 1.

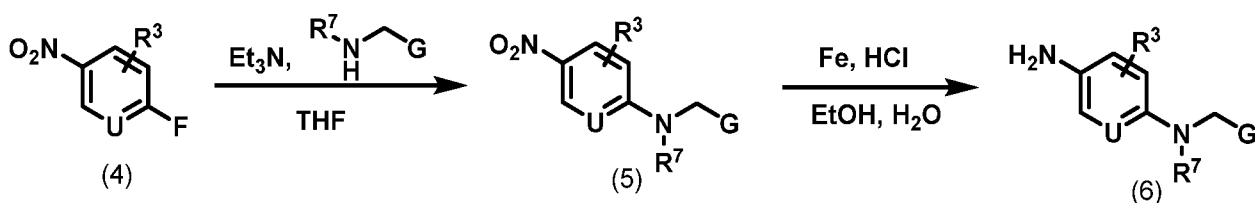


saturada de cloreto de amônio. A mistura foi extraída com acetato de etila três vezes. A camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio e concentrada.

[0042] A uma solução do composto 2 (1,0 eq) em etanol e água, foi adicionado ferro em pó (3,0 eq) e uma gota de ácido clorídrico concentrado. A mistura foi submetida a refluxo durante 6,0 horas e filtrada. O filtrado foi diluído em acetato de etila, lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio, seco em sulfato de sódio, concentrado e purificado por cromatografia em coluna para produzir o composto 3.

Intermediário II

Esquema reacional 2

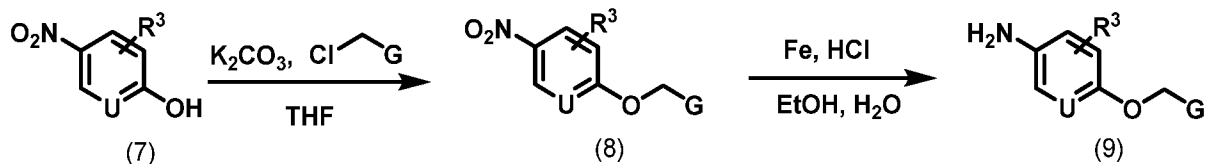


[0043] A uma solução de 2-fluor-5-nitropiridina 4 (1,0 eq) e amina (G-CH₂-HN-R⁷, 1,0 eq) em tetraidrofurano (0,2 M) foi adicionada trietilamina (1,1 eq) e foi agitada a 25 °C. Após 3,0 horas, a reação foi seguida por CCF e adicionou-se solução de salmoura. A mistura foi extraída com acetato de etila três vezes. A camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio e concentrada.

[0044] A uma solução do composto 5 (1,0 eq) em etanol e água, foi adicionado ferro em pó (3,0 eq) e uma gota de ácido clorídrico concentrado. A mistura foi submetida a refluxo durante 6,0 horas e filtrada. O filtrado foi diluído em acetato de etila, lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio, seco em sulfato de sódio, concentrado e purificado por cromatografia em coluna para produzir o composto 6.

Intermediário III

Esquema Reacional 3:

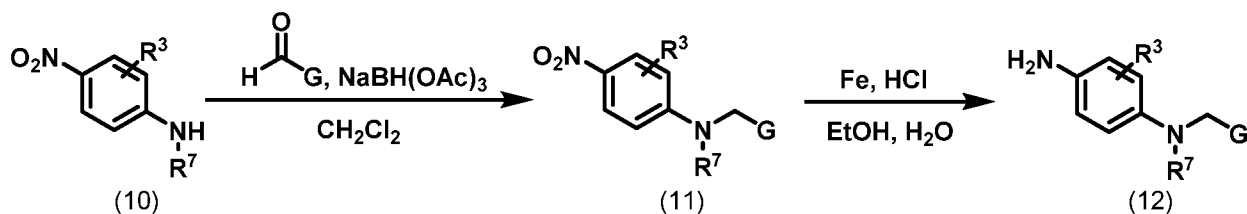


[0045] A uma solução do composto 7 (1,0 eq) e cloreto de alquila ($\text{G-CH}_2\text{-Cl}$, 1,1 eq) em tetraidrofurano foi adicionado carbonato de potássio (1,5 eq) e ela foi agitada a 25 °C. A reação foi seguida por CCF e suprimida com ácido clorídrico 1 N após 6,0 horas. A mistura foi extraída com acetato de etila três vezes. A camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio e concentrada.

[0046] A uma solução do composto 8 (1,0 eq) em etanol e água, foi adicionado ferro em pó (3,0 eq) e uma gota de ácido clorídrico concentrado. A mistura foi submetida a refluxo durante 6,0 horas e filtrada. O filtrado foi diluído em acetato de etila, lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio, seco em sulfato de sódio, concentrado e purificado por cromatografia em coluna para produzir o composto 9.

Intermediário IV

Esquema Reacional 4.



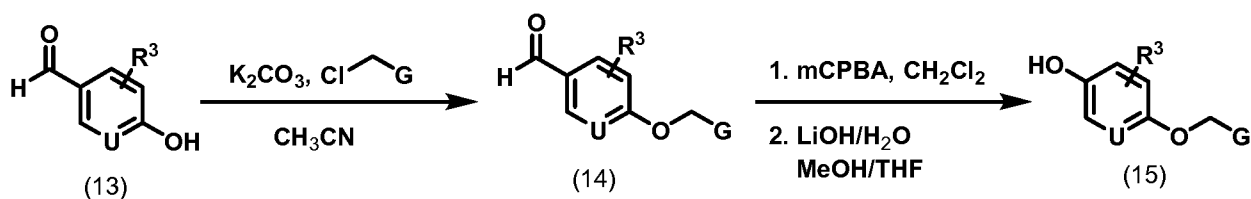
[0047] Uma solução de 4-nitroanilina 10 (1,0 eq) e aldeído (G-CHO , 1,0 eq) em diclorometano (0,2 M) foi agitada a 25 °C sob atmosfera de N_2 . Foi adicionado triacetoxiboro-hidreto de sódio (1,5 eq) em pequenas porções e a mistura reacional foi

agitada de um dia para o outro a 25 °C. Adicionou-se uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada. A mistura foi extraída com acetato de etila três vezes. A camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio e concentrada.

[0048] A uma solução do composto 11 (1,0 eq) em etanol e água, foi adicionado ferro (3,0 eq) e uma gota de ácido clorídrico concentrado. A mistura foi submetida a refluxo durante 6,0 horas e filtrada. O filtrado foi diluído com acetato de etila, lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio, seco em sulfato de sódio, concentrado e purificado para produzir o composto 12.

Intermediário V

Esquema reacional 5.



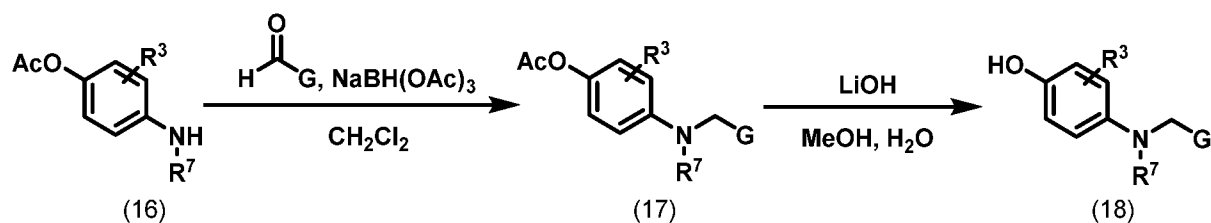
[0049] A uma solução do composto 13 (1,0 eq) em acetonitrila (0,2 M) foi adicionado carbonato de potássio em pó (1,2 eq) e cloreto de alquila por gotejamento (G-CH₂-Cl, 1,1 eq). A mistura é agitada vigorosamente sob nitrogênio durante 3 horas. A filtração e a concentração produziram o produto como um sólido.

[0050] A uma solução do composto 14 (1,0 eq) em diclorometano (2,0 M) foi adicionado ácido meta-cloroperoxibenzoico (mCPBA, 80 a 85%, 1,3 eq). A mistura foi agitada a 25 °C durante 3,0 horas e monitorada por CCF. O solvente foi concentrado até a metade do seu volume e filtrado para remover o mCPBA precipitado. O filtrado foi, em seguida, lavado com solução aquosa de bicarbonato de sódio a 5%, água e

salmoura. O solvente foi subsequentemente removido sob pressão reduzida para produzir um resíduo oleoso. Este foi redissolvido em metanol e adicionou-se hidróxido de sódio 2,5 M aquoso à solução a 0 °C. Após 1,5 hora, a reação foi acidificada com ácido clorídrico 2M e o produto foi isolado por extração com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, concentradas e purificadas para produzir o composto 15.

Intermediário VI

Esquema Reacional 6.



[0051] Uma solução de 4-acetoxianilina 16 (1,0 eq) e aldeído (G-CHO, 1,0 eq) em diclorometano (0,2 M) foi agitada a 25 °C sob atmosfera de N₂. Foi adicionado triacetoxiboro-hidreto de sódio (1,5 eq) e a mistura reacional foi agitada durante 16 horas à 25 °C. Adicionou-se uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada. A mistura foi extraída com acetato de etila três vezes. A camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio e concentrada.

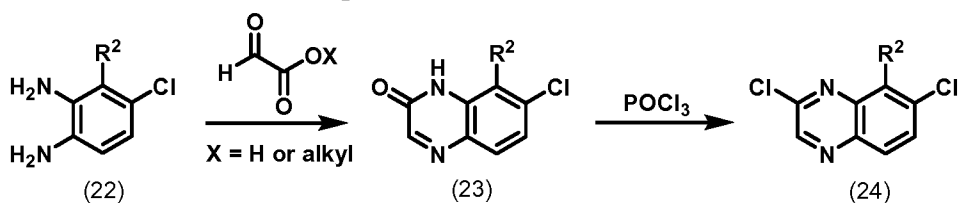
[0052] Uma solução do composto 17 e hidróxido de lítio em metanol e água foi agitada a 25 °C durante 2,0 horas. A reação foi acidificada com ácido clorídrico 2M e o produto foi isolado por extração com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, concentradas e purificadas para produzir o composto 18.

Intermediário VII

Esquema reacional 7.

[0054] Uma suspensão do composto 20 (1,0 eq.) em cloreto de fosforila (1,0 M) foi aquecida até o refluxo durante 6 horas. A solução límpida resultante foi, em seguida, arrefecida até à temperatura ambiente e suprimida com água. Os sólidos resultantes foram coletados por filtração para produzir 7-bromo-2-cloro-substituído-quinoxalina 21, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Esquema Reaccional 8.

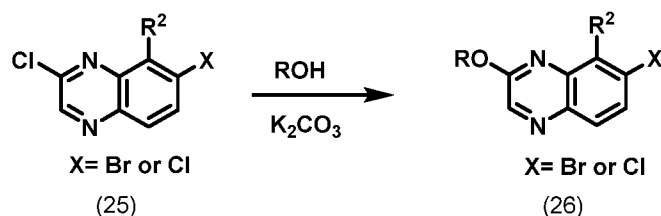


[0056] Uma suspensão de quinoxalinona 7-cloro substituída 23 (1,0 eq.) em cloreto de fosforila (1,0 M) foi aquecida até o refluxo durante 6 horas. A solução límpida resultante foi, em seguida, arrefecida até à temperatura ambiente e suprimida com água. Os sólidos resultantes foram

coletados por filtração para produzir quinoxalina 2,7-dicloro substituída 24, que foi usada na etapa seguinte sem purificação adicional.

Intermediário IX

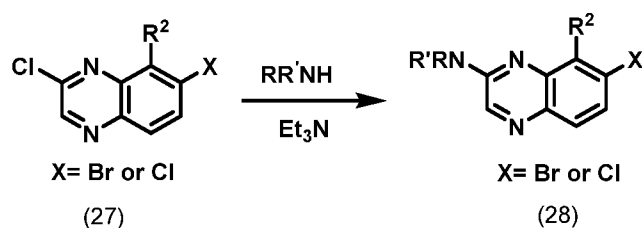
Esquema Reacional 9.



[0057] A uma solução de quinoxalina 2-cloro-substituída 25 (1,0 eq) em álcool (ROH, 0,5 M) foi adicionado carbonato de potássio (1,1 eq) à temperatura ambiente, e a reação foi aquecida a 40 °C durante 2 horas. Após resfriar, a mistura reacional foi filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo resultante foi diluído com acetato de etila, lavado com salmoura, seco em sulfato de magnésio e concentrado sob vácuo para produzir o composto 26.

Intermediário X

Esquema Reacional 10.

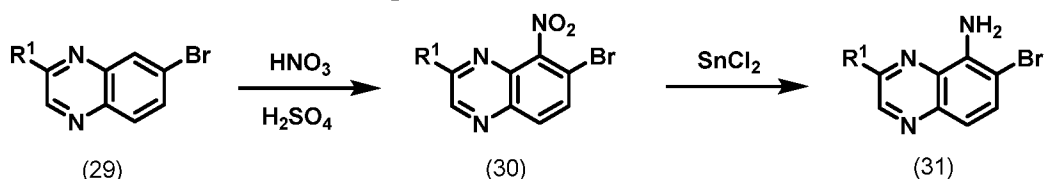


[0058] A uma solução de quinoxalina 2-cloro-substituída 27 (1,0 eq) em amina (R'RNH, 0,5 M) foi adicionada trietilamina (1,1 eq) à temperatura ambiente, e a reação foi aquecida a 60 °C durante 2 horas. Após resfriar, a mistura reacional foi filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo resultante foi diluído com acetato de etila, lavado com salmoura, seco em sulfato de magnésio e concentrado sob vácuo para produzir o

composto 28.

Intermediário XI

Esquema Reacional 11.

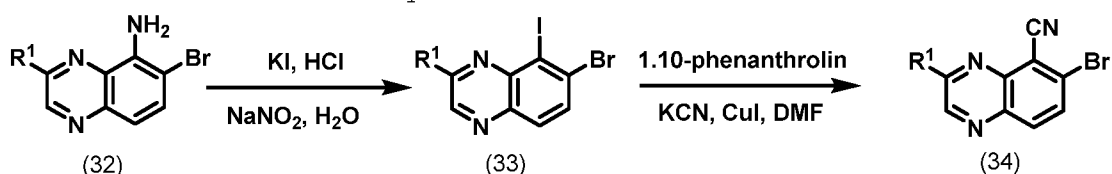


[0059] A uma solução de quinoxalina 7-bromo-substituída 29 (1,0 eq.) em ácido sulfúrico foi adicionado ácido nítrico. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 8 horas. A mistura foi vertida em uma mistura de gelo e água, e foi filtrada. Lavou-se o sólido com acetato de etila para produzir a quinoxalina 7-bromo-8-nitro substituída 30.

[0060] A uma solução de quinoxalina 7-bromo-8-nitro substituída 30 (1,0 equiv.) em acetato de etila/dimetilformamida (6:1) foi adicionado cloreto de estanho (II) (SnCl_2 ; 10,0 equiv.). A mistura reacional foi agitada a 100 °C durante 16 horas. Após resfriar, a mistura reacional foi concentrada sob vácuo. O resíduo resultante foi diluído com acetato de etila, lavado com solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada e salmoura, seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob vácuo para produzir quinoxalin-5-amina 6-bromo substituída 31.

Intermediário XII

Esquema Reacional 12.



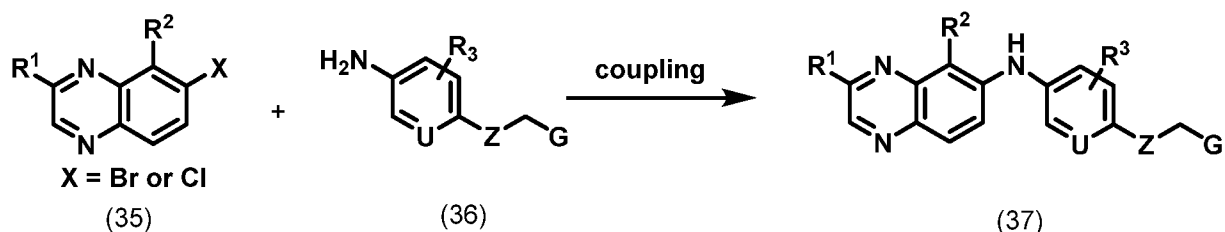
[0061] A quinoxalin-5-amina 7-bromo substituída 32 (1,0 equiv.), cloreto de hidrogênio (1,5 equiv.) e nitrito de sódio (1,1 equiv.) em água foram adicionados iodeto de potássio (1,2

equiv) a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional bruta foi diluída com acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de magnésio e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para produzir quinoxalina 7-bromo-8-iodo-substituída.

[0062] Quinoxalina 7-bromo-8-iodo-substituída 33 (1,0 equiv.), cianeto de potássio (2,0 equiv), iodeto de cobre (1,1 equiv) e mono-hidrato de 1,10-fenantrolina (0,2 equiv) em dimetilformamida foram aquecidos a $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 24 horas em um tubo selado. A mistura reacional foi filtrada e lavada com metanol, e o solvente foi removido sob vácuo. A mistura reacional bruta foi diluída com acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada e salmoura, e seca em sulfato de magnésio e filtrada. Acetato de etila foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para produzir quinoxalina 7-bromo-8-ciano-substituída 34.

Produto final I

Esquema Reacional 13.

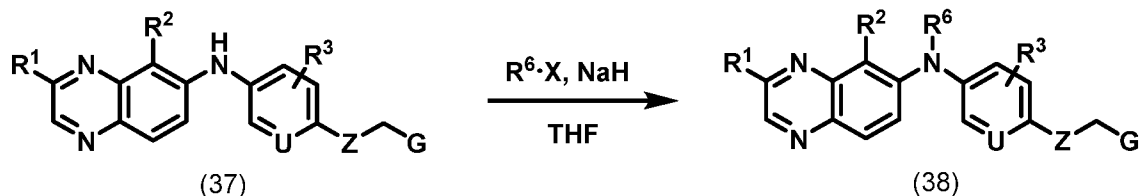


[0063] Quinoxalina substituída 35 (1,0 eq), carbonato de cézio (3,0 eq), acetato de paládio (II) (0,1 eq) composto 36 (1,0 eq) e xantphos (4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno) (0,02 eq) em 1,4-dioxano (0,3 M) foram aquecidos

a 110 °C durante 2 horas. A solução foi filtrada, lavada com metanol e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para produzir o composto final 37.

Produto Final II

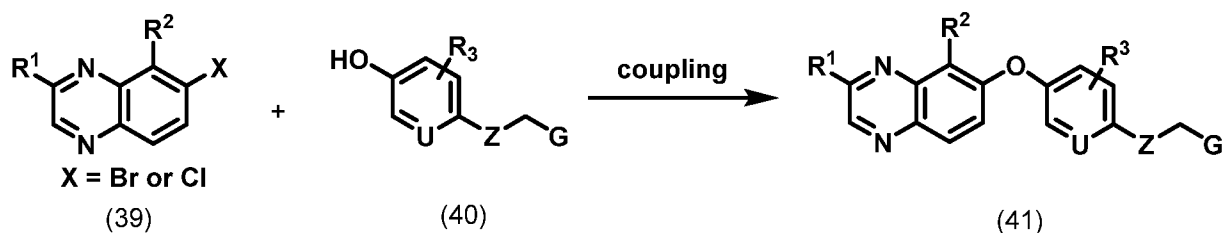
Esquema Reacional 14.



[0064] A uma solução de composto 37 (1,0 eq) e haleto de alquila ($\text{R}^6\text{-X}$, 1,0 eq) em tetraidrofurano (0,2 M) foi adicionado hidreto de sódio (1,1 eq) e ela foi agitada a 0 °C. Após 3,0 horas, a reação foi seguida por CCF e foi suprimida com uma solução saturada de cloreto de amônio. A mistura foi extraída com acetato de etila três vezes. A camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para produzir o composto final 38.

Produto Final III

Esquema Reacional 15.

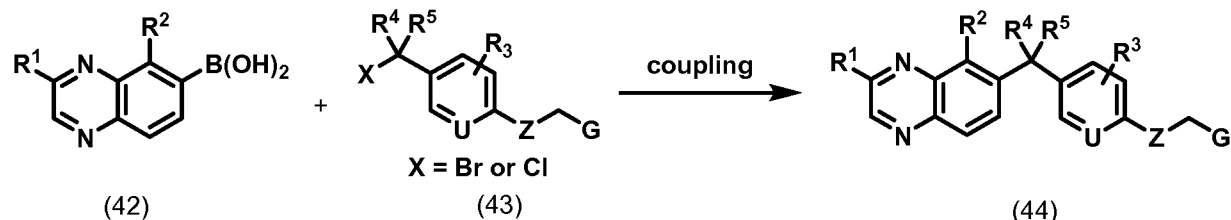


[0065] Quinoxalina substituída 39 (1,0 eq), carbonato de cézio (3,0 eq), CuI (0,1 eq) e composto 40 (1,0 eq) em dimetilformamida (0,3 M) foram aquecidos a 110 °C durante 2 horas. A solução foi filtrada, lavada com metanol e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna

de sílica gel para produzir o composto final 41.

Produto final IV

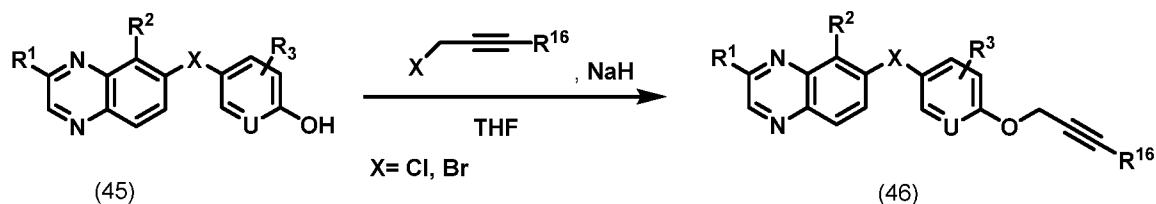
Esquema Reacional 16



[0066] A uma solução de haleto 43 (1,2 eq) em tolueno/etanol (0,2 M) foi adicionado um composto de quinaxolina 42 (1,0 eq), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (0,05 eq) e carbonato de cézio (1,2 eq), e a mistura foi agitada a 100 °C durante 18 horas. A mistura reacional foi resfriada até à temperatura ambiente e removida por filtração através de Celite. O filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia para produzir o composto final 44.

Produto final V

Esquema Reacional 17 17



[0067] A uma solução de composto 45 (1,0 eq) e haleto de alquino (1,0 eq) em tetraidrofurano (0,2 M) foi adicionado hidreto de sódio (1,1 eq) e ela foi agitada a 0 °C. Após 3,0 horas, a reação foi seguida por CCF e foi suprimida com uma solução saturada de cloreto de amônio. A mistura foi extraída com acetato de etila três vezes. A camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para produzir o composto final 46.

[0068] Os esquemas reacionais acima ilustram como os

compostos de quinoxalina da invenção podem ser preparados. Uma pessoa versada na técnica compreenderá que as reações envolvidas e os reagentes utilizados nestas reações são conhecidos na técnica. Portanto, com base nos ensinamentos acima e no conhecimento comum na técnica, compostos de quinoxalina com vários substituintes, como aqui definidos, podem ser preparados por uma pessoa versada na técnica sem esforços inventivos.

[0069] Os compostos de fórmula I representam novos inibidores potentes das proteínas tirosina quinases, tais como PDGFR, CSF-1R, FLT3 e c-KIT, e podem ser úteis na prevenção e tratamento de distúrbios resultantes das ações destas quinases.

[0070] Os compostos de fórmula I podem ser de valor terapêutico no tratamento de doenças ou distúrbios selecionados dentre fibrose, doenças ósseas, câncer, distúrbios autoimunes, doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares, dor e queimaduras.

[0071] De acordo com algumas modalidades da invenção, os compostos de fórmula I são úteis para o tratamento de doenças fibróticas. Exemplos de fibrose incluem fibrose pulmonar idiopática (FPI), fibrose sistêmica gênica nefrogênica (FSN), cirrose hepática, nefropatia induzida por diabetes, fibrose cardíaca (por exemplo, fibrose endomiocárdica), fibrose mediastinal, mielofibrose, fibrose retroperitoneal, doença de Crohn, formação de queloides, esclerodermia e esclerose sistêmica. Exemplos adicionais de doenças fibróticas incluem esclerose glomerular segmentar focal (FSGS), doença pulmonar intersticial na esclerose sistêmica (SSc-DPI), cirrose biliar primária, cirrose por etanol, fibrose intersticial e atrofia tubular (CAD), vitreorretinopatia proliferativa e cicatrização (hipertrófica e queloide).

[0072] De acordo com algumas modalidades da invenção, os compostos de fórmula I são úteis para o tratamento de doenças ósseas que incluem doença óssea metastática, perda óssea induzida por tratamento, osteoporose, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, doença de Paget e doença periodontal. A osteoporose pode ser atribuída a (1) menopausa em mulheres, (2) envelhecimento em homens ou mulheres, (3) crescimento ósseo subótimo durante a infância e adolescência que resultou em falha em atingir o pico de massa óssea e/ou (4) perda óssea secundária a outras condições de doenças, distúrbios alimentares, medicamentos e/ou tratamentos medicinais (por exemplo, como resultado de tratamento com glicocorticoides, terapia de inibição da aromatase ou terapia antiandrógeno).

[0073] Outras doenças osteolíticas que podem ser tratadas de acordo com a presente invenção são mais localizadas. Um exemplo particular é a osteólise induzida por tumor metastático. Nessa condição, os cânceres ósseos ou metástases ósseas induzem a osteólise localizada que causa dor, fraqueza óssea e fraturas. Essa osteólise localizada também permite que os tumores cresçam, criando mais espaço para eles no osso e liberando fatores de crescimento da matriz óssea. Os cânceres atualmente conhecidos por causar osteólise induzida por tumor incluem malignidades hematológicas (por exemplo, mieloma e linfoma) e tumores sólidos (por exemplo, de mama, próstata, pulmão, renal e tiroide), os quais a presente invenção contempla tratar.

[0074] De acordo com algumas modalidades da invenção, os compostos de fórmula I são úteis para o tratamento de cânceres e distúrbios proliferativos. Os exemplos incluem mieloma múltiplo, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide

crônica (CML), câncer de próstata, câncer de mama, câncer de ovário, melanoma, glioblastoma multiforme, tumor de células gigantes do osso (também conhecido como osteoclastoma), tumor de células gigantes do bainha do tendão (também conhecida como tumor tenossinovial de células gigantes ou TGCT), metástase de tumores para outros tecidos, outras doenças mieloproliferativas crônicas, como mielofibrose, e sinovite vilonodular pigmentada (PVNS).

[0075] De acordo com algumas modalidades da invenção, os compostos de Fórmula I são úteis para o tratamento de distúrbios autoimunes e doenças inflamatórias incluem, mas não se limitam, a artrite reumatoide, osteoartrite, artrite psoriática, espondilite anquilosante, glomerulonefrite de still do adulto, osteoporose, síndrome de Sjögren, doença intestinal inflamatória, colite ulcerativa, doença de Crohn, histiocitose de células de Langerhans, síndrome hemofagocítica, retículo-histiocitose multicêntrica, doença de Paget, colangite esclerosante primária e rejeição de transplante (incluindo transplantes hepáticos, renais e cardíacos/pulmonares).

[0076] De acordo com algumas modalidades da invenção, os compostos de fórmula I são úteis para o tratamento de doenças cardiovasculares. Exemplos de doenças cardiovasculares incluem aterosclerose, doença vascular periférica, doença arterial coronariana, isquemia/reperfusão, hipertensão, restenose, hipertensão arterial pulmonar e inflamação arterial. Exemplos adicionais de doenças cardiovasculares incluem a síndrome do desconforto respiratório (ARDA), desobstrução da fístula arteriovenosa (AV) e doença veno-oclusiva (pós-HSC/BMT).

[0077] De acordo com algumas modalidades da invenção, os compostos de fórmula I são úteis para o tratamento da dor. Em

uma modalidade, os compostos de fórmula I são úteis para o tratamento da dor como resultado de lesão de nervo. Em uma modalidade, os compostos de fórmula I são úteis para o tratamento da dor neuropática associada a inflamação do nervo (neurite) na ausência de lesão de nervo. Essas síndromes de dor incluem dor lombar, distúrbio da articulação temporomandibular (TMJ) e artrite reumatoide.

[0078] Os compostos de quinoxalina aqui mencionados podem conter uma ligação dupla não aromática e um ou mais centros assimétricos, por exemplo, nos substituintes ligados aos anéis aromáticos do núcleo. Por conseguinte, estes compostos podem ocorrer como racematos e misturas racêmicas, enantiômeros individuais, diastereoisômeros individuais, misturas diastereoisoméricas e formas isoméricas cis ou trans. Todas essas formas isoméricas estão dentro do escopo da invenção. Os compostos de quinoxalina da invenção podem ter grupos funcionais ácidos ou básicos (por exemplo, nos grupos de substituição) que podem formar sais, particularmente sais farmacologicamente aceitáveis. A formação de tais sais é uma prática de rotina na indústria farmacêutica. Exemplos de sais que podem ser utilizados com compostos de quinoxalina da invenção, por exemplo, incluem cloridrato, sulfato, formiato, acetato, malato, succinato, etc. para os grupos funcionais básicos, e hidróxido, amônio, alquilamônio, etc. para os grupos funcionais ácidos. Todas essas formas isoméricas estão dentro do escopo da invenção. Similarmente, os grupos ácidos ou básicos podem ser funcionalizados, por exemplo, em ésteres. Tais derivados funcionalizados serão hidrolisados *in vivo*. Por conseguinte, esses derivados podem funcionar como pró-fármacos dos compostos de quinoxalina da invenção. A formação de pró-fármacos envolve

apenas habilidades de rotina e uma pessoa versada na técnica saberia como preparar e usar esses pró-fármacos sem experimentação injustificada.

[0079] Também estão dentro do escopo desta invenção (1) uma composição farmacêutica que contém uma quantidade eficaz de pelo menos um dos compostos quinoxalina desta invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável, (2) um método para tratar uma doença relacionada com a proteína quinase (por exemplo, câncer) pela administração a um indivíduo em necessidade de tal tratamento de uma quantidade eficaz de tal composto de quinoxalina e (3) um método para diminuir a atividade de pelo menos uma proteína quinase pelo contato da pelo menos uma proteína quinase com pelo menos um dos compostos de quinoxalina da presente invenção.

[0080] Conforme utilizado na presente invenção, o termo "uma doença/distúrbio relacionado com a proteína quinase" ou "doença/distúrbio associado com a proteína quinase" ou "doença/distúrbio modulado por uma proteína quinase" refere-se a uma doença ou condição que é caracterizada por uma atividade da proteína quinase (PK) anormal ou uma doença ou condição que pode ser tratada com alterações na atividade de pelo menos uma PK. A atividade anormal da PK pode surgir do nível elevado de expressão de PK ou da presença de expressão de PK que não ocorre em condições normais. A doença/distúrbio relacionado com a PK aqui descrito inclui, mas não se limita, ao câncer, diabetes, um distúrbio de hiperproliferação, distúrbios hiperproliferativos do rim, doença renal, doença de von Hippel-Lindau, restenose, fibrose, psoríase, osteoartrite, artrite reumatoide, um distúrbio inflamatório, distúrbios imunológicos, como doenças autoimunes (por exemplo, AIDS, lúpus,

etc.), distúrbios cardiovasculares (por exemplo, aterosclerose) e distúrbios proliferativos dos vasos sanguíneos, como a vasculogênese anormal.

[0081] O termo "tratando" refere-se à administração de um composto de quinoxalina a um indivíduo que tem uma doença/distúrbio relacionado à proteína quinase, ou tem um sintoma de ou uma predisposição a ele, com a finalidade de curar, cicatrizar, aliviar, aliviar, amenizar, alterar, remediar, melhorar, aprimorar, afetar ou reduzir o risco do distúrbio, dos sintomas ou da predisposição para o distúrbio. Por exemplo, o tratamento do câncer refere-se aos resultados do tratamento na inibição do crescimento do câncer ou do crescimento das células cancerígenas, regressão no crescimento do câncer (ou seja, reduz o tamanho de um câncer detectável) ou o desaparecimento de um câncer.

[0082] O termo "uma quantidade eficaz" refere-se à quantidade do agente ativo que é necessária para conferir o efeito terapêutico tencionado no indivíduo. As quantidades efetivas podem variar, conforme é reconhecido pelas pessoas versadas na técnica, dependendo das vias de administração, dos usos dos excipientes e da possibilidade de utilização com outros agentes. A determinação de uma quantidade eficaz requer apenas habilidades de rotina, e uma pessoa versada na técnica seria capaz de determinar tais quantidades eficazes para o uso tencionado sem experimentação injustificada. O sujeito necessitado do tratamento pode ser um mamífero. O termo "mamífero" refere-se a mamífero humano ou não humano, por exemplo, cachorros, gatos, porcos, vacas, ovelhas, cabras, cavalos, ratos ou camundongos.

[0083] Para praticar um método desta invenção, a

composição farmacêutica acima descrita pode ser administrada por via oral, por via parenteral, por pulverização de inalação, por via tópica, por via retal, por via nasal, por via bucal, por via vaginal ou por meio de um reservatório implantado. O termo "parenteral", conforme utilizado na presente invenção, inclui técnicas de injeção ou infusão subcutânea, intracutânea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-arterial, intrassinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraniana. De acordo com algumas modalidades da invenção, um composto de quinoxalina desta invenção pode ser administrado intravenosamente, e veículos adequados podem incluir, mas não estão limitados, a soro fisiológico ou a solução fisiológica tamponada com fosfato (PBS), e a soluções contendo agentes espessantes e solubilizantes, tais como glicose, polietilenoglicol e polipropilenoglicol, e misturas dos mesmos.

[0084] Uma composição injetável estéril, por exemplo, uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril, pode ser formulada de acordo com técnicas conhecidas na arte usando agentes de dispersão ou umectantes (como TWEEN 80) e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente não tóxico parenteralmente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Dentre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser utilizados estão o manitol, água, a solução de Ringer e a solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, os óleos fixos estéreis são convencionalmente utilizados como um solvente ou meio de suspensão (por exemplo, mono ou diglicerídeos sintéticos). Ácidos graxos, como o ácido oleico e seus derivados de glicerídeo, são úteis na preparação de injetáveis, assim como óleos naturais farmacêuticamente

aceitáveis, como óleo de oliva ou óleo de rícino, especialmente em suas versões polioxietiladas. Estas soluções ou suspensões oleosas podem também conter um diluente ou dispersante de álcool de cadeia longa, ou carboximetilcelulose ou agentes dispersantes semelhantes. Outros tensoativos comumente usados, como Tweens, Spans ou outros agentes emulsionantes ou intensificadores de biodisponibilidade, que são comumente usados na fabricação de formas de dosagem sólidas, líquidas ou de outro tipo farmacêuticamente aceitáveis, também podem ser utilizados para fins de formulação.

[0085] Uma composição para administração oral pode ser qualquer forma de dosagem oralmente aceitável incluindo, mas sem se limitar, a cápsulas, comprimidos, emulsões e suspensões, dispersões e soluções aquosas. No caso de comprimidos para uso oral, os portadores que são comumente usados incluem lactose e amido de milho. Agentes lubrificantes, como o estearato de magnésio, também são tipicamente adicionados. Para administração oral em forma de cápsula, diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco. Quando as suspensões ou as emulsões aquosas são administradas oralmente, o princípio ativo pode ser suspenso ou dissolvido em uma fase oleosa combinada com agentes emulsionantes ou de suspensão. Se desejado, certos agentes adoçantes, flavorizantes ou corantes também podem ser adicionados. Um aerossol nasal ou composição para inalação pode ser preparado de acordo com técnicas bem conhecidas na arte da formulação farmacêutica. Uma composição contendo composto quinoxalina também pode ser administrada na forma de supositórios para administração retal.

[0086] Um veículo na composição farmacêutica deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com o princípio ativo

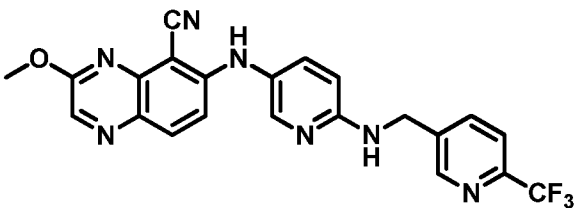
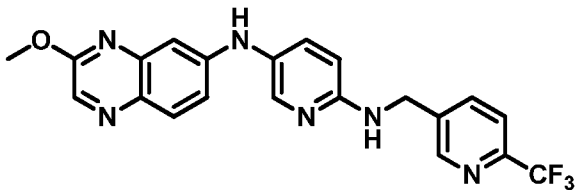
da formulação (e, preferencialmente, ser capaz de estabilizá-la) e não ser prejudicial para o indivíduo a ser tratado. Um ou mais agentes solubilizantes (por exemplo, ciclodextrina) que formam complexos mais solúveis com os compostos quinoxalina ativos, podem ser utilizados como veículos farmacêuticos para administração dos compostos ativos. Exemplos de outros veículos incluem dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio e lauril sulfato de sódio.

[0087] Sem mais elaboração, acredita-se que a descrição acima possibilitou adequadamente a presente invenção. Os seguintes exemplos específicos devem ser, portanto, interpretados como meramente ilustrativos e não limitantes do restante da divulgação de qualquer forma.

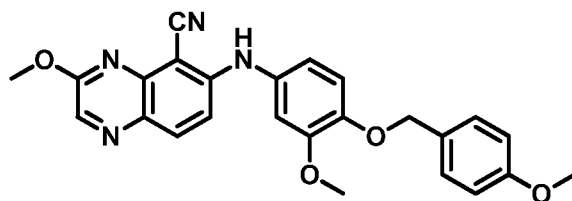
Exemplos

[0088] Compostos quinoxalina exemplificadores estão listados na tabela 1. A massa calculada e os dados ESI-MS observados dos mesmos estão fornecidos na tabela 2.

Tabela 1. Compostos de quinoxalina

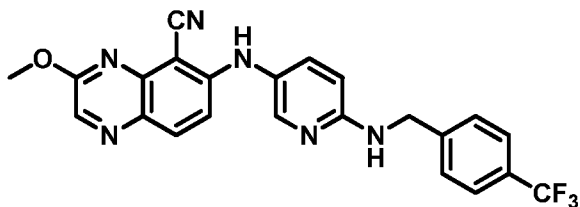
No. do Composto	Estrutura
1	 3-metoxi-6-(((6-((trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)piridin-3-il)amino)quinoxalino-5-carbonitrila
2	 <i>N</i>⁵-(3-metoxiquinoxalin-6-il)-<i>N</i>²-((6-((trifluorometil)piridin-3-il)metil)piridino-2,5-diamina

3



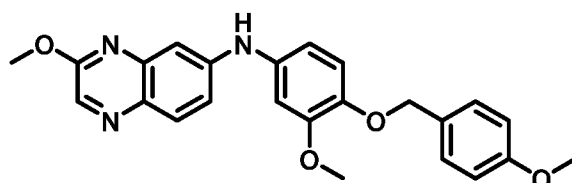
3-metoxi-6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

4



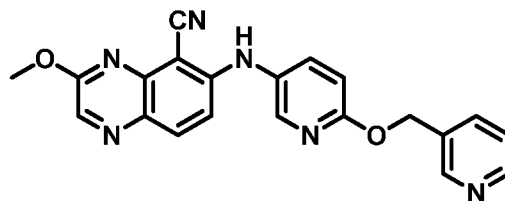
3-metoxi-6-((6-((4-(trifluormetil)benzil)amino)piridin-3-il)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

5



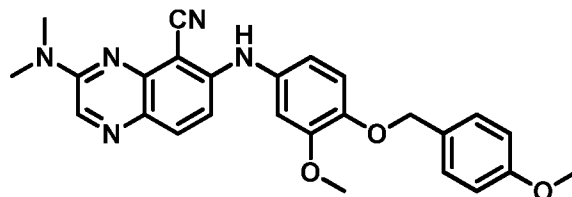
3-metoxi-N-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)quinoxalin-6-amina

6



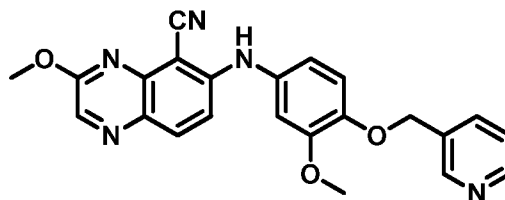
3-metoxi-6-((6-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-3-il)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

7



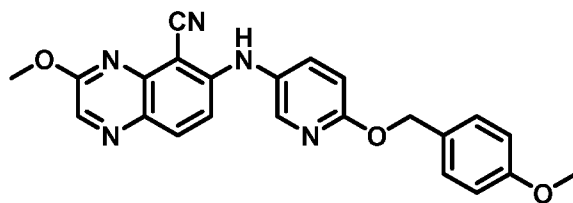
3-(dimetilamino)-6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

8



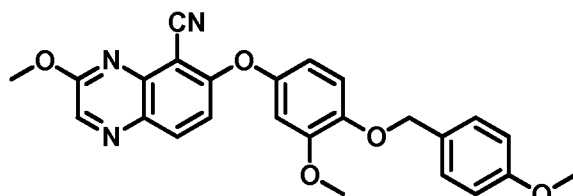
3-metoxi-6-((3-metoxi-4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

9



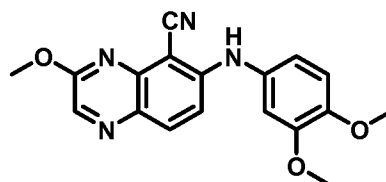
3-metoxi-6-((6-((4-metoxibenzil)oxi)piridin-3-il)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

10



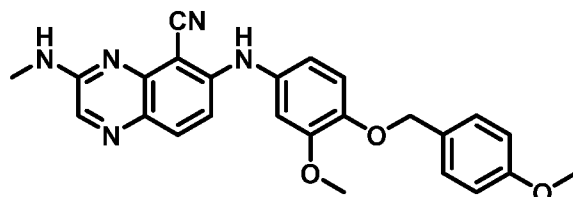
3-metoxi-6-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenoxi)quinoxalino-5-carbonitrila

11



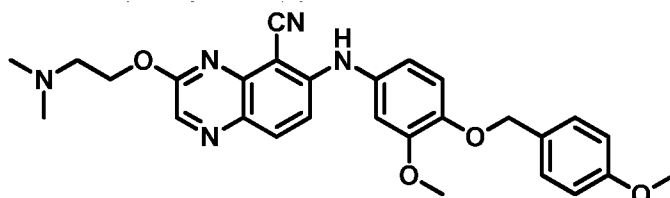
6-((3,4-dimetoxifenil)amino)-3-metoxiquinoxalino-5-carbonitrila

12



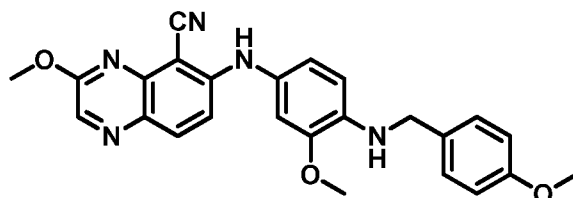
6-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)-3-(metilamino)quinoxalino-5-carbonitrila

13



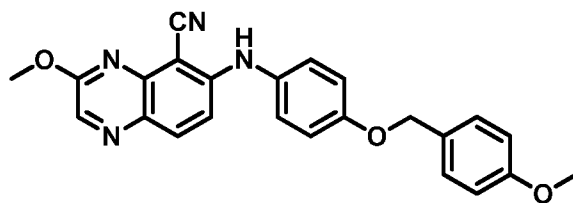
3-(2-(dimetilamino)etoxi)-6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)-quinoxalino-5-carbonitrila

14



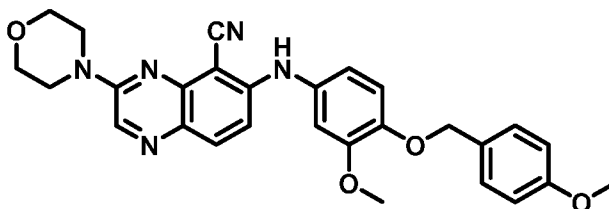
3-metoxi-6-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)amino)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

15



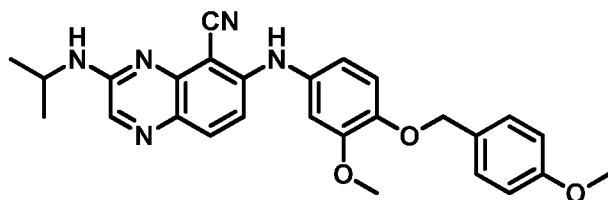
3-metoxi-6-((4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)
quinoxalino-5-carbonitrila

16



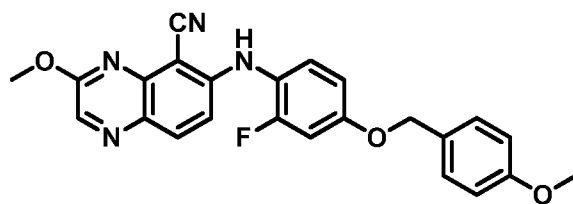
6-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino-3-
morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

17



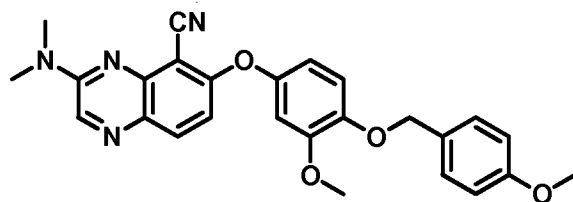
3-(isopropilamino)-6-(3-metoxi-4-((4-
metoxibenzil)oxi)fenil)aminoquinoxalino-5-carbonitrila

18



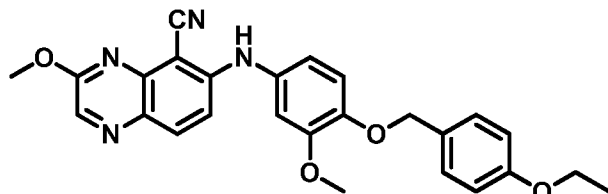
6-(2-fluor-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino-3-metoxiquinoxalino-
5-carbonitrila

19



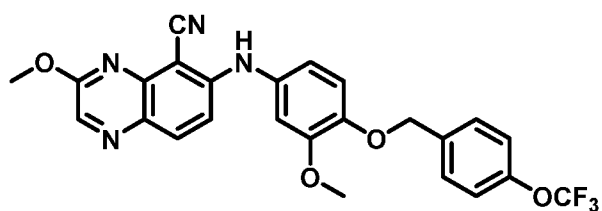
3-(dimetilamino)-6-(3-metoxi-4-((4-
metoxibenzil)oxi)fenil)aminoquinoxalino-5-carbonitrila

20



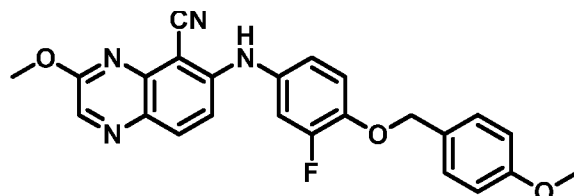
6-((4-((4-etoxibenzil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-3-
metoxiquinoxalino-5-carbonitrila

21



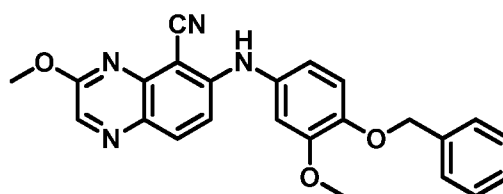
3-metóxi-6-(3-metóxi-4-(4-(trifluormetóxi)benzilóxi)fenilamino)quinoxalino-5-carbonitrila

22



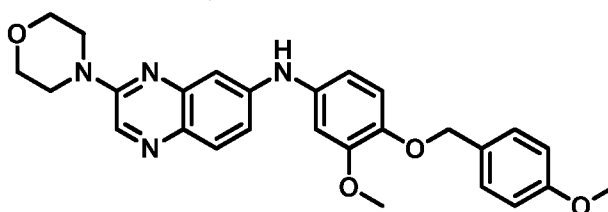
6-(3-fluor-4-(4-metoxibenzilóxi)fenilamino)-3-metoxiquinoxalino-5-carbonitrila

23



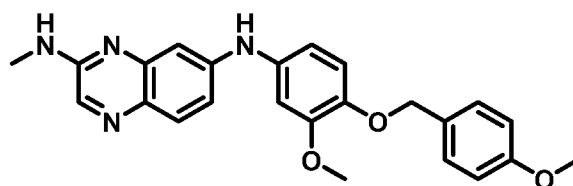
6-((4-(benziloxi)-3-metoxifenil)amino)-3-metoxiquinoxalino-5-carbonitrila

24



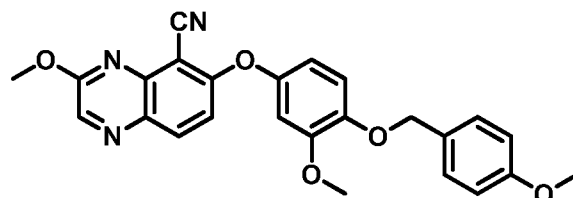
N-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)-3-morfolinoquinoxalino-6-amina

25



N⁷-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)-N²-metilquinoxalino-2,7-diamina

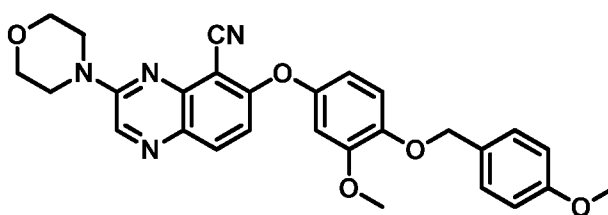
26



3-metoxi-6-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenoxi)quinoxalino-5-carbonitrila

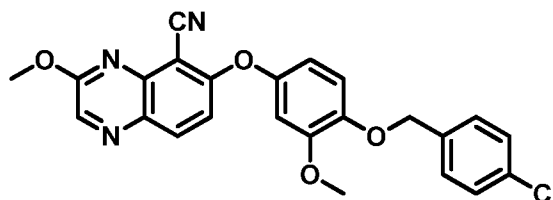
3

27



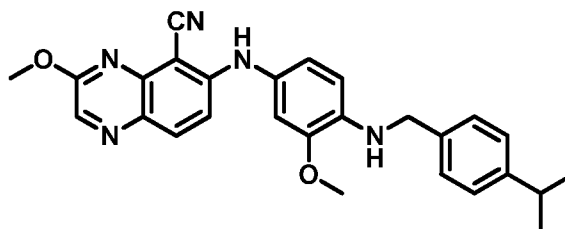
6-(3-metóxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenoxi)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

28



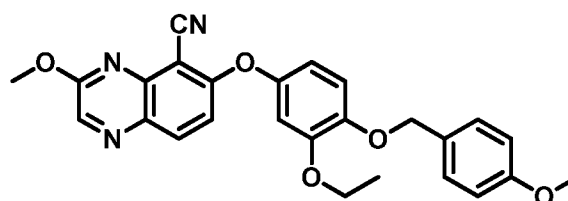
6-(4-((4-clorobenzil)oxi)-3-metoxifenoxi)-3-metoxiquinoxalino-5-carbonitrila

29



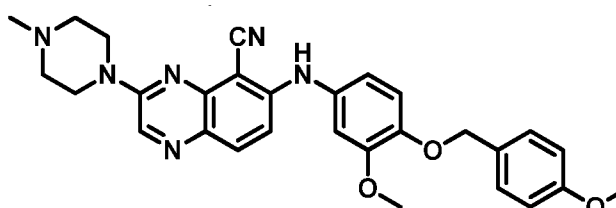
6-(4-(4-isopropilbenzilamino)-3-metoxifenilamino)-3-metoxiquinoxalino-5-carbonitrila

30



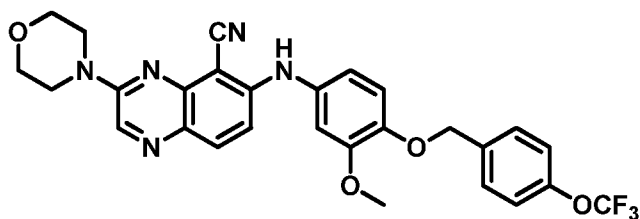
6-(3-etoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenoxi)-3-metoxiquinoxalino-5-carbonitrila

31



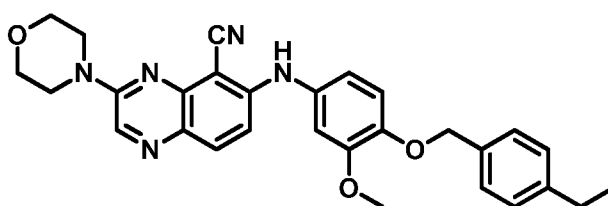
6-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenilamino)-3-(4-metilpiperazin-1-il)quinoxalino-5-carbonitrila

32



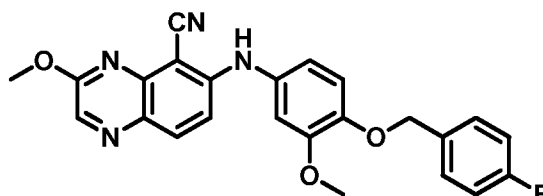
6-(3-metoxi-4-((4-(trifluormetoxi)benzil)oxi)fenilamino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

33



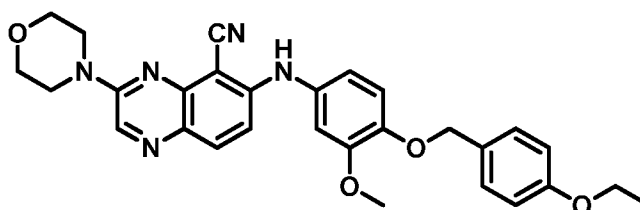
6-((4-((4-etilbenzil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

34



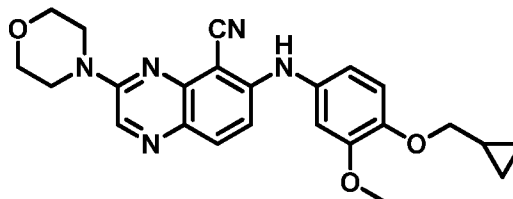
6-((4-((4-fluorbenziloxi)-3-metoxifenilamino)-3-metoxiquinoxalino-5-carbonitrila

35



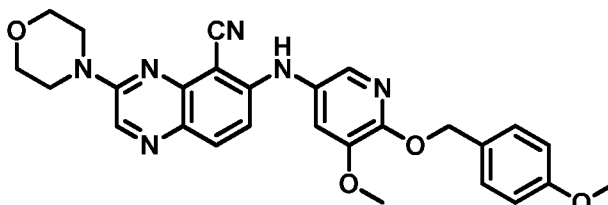
6-((4-((4-etoxibenzil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

36



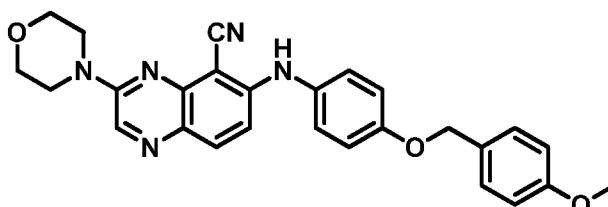
6-((4-(ciclopropilmetoxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

37



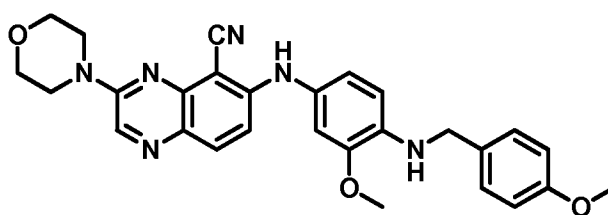
6-(5-metoxi-6-((4-metoxibenzil)oxi)piridin-3-ilamino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

38



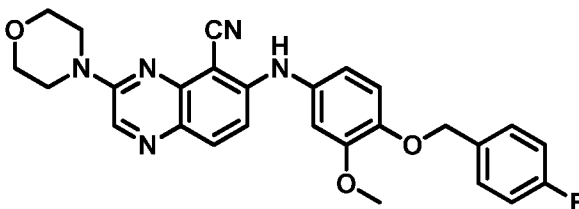
6-((4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

39



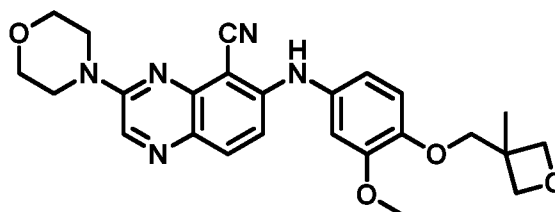
6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)amino)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

40



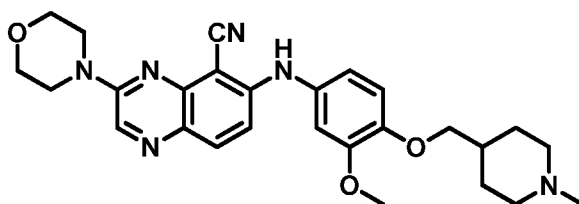
6-((4-((4-fluorbenzil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

41



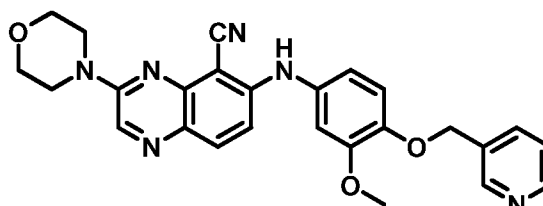
6-((3-metoxi-4-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

42



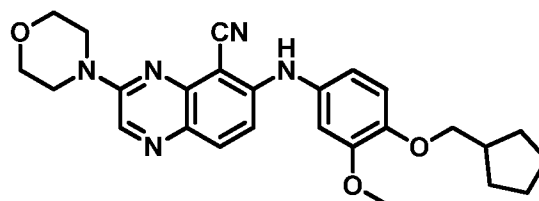
6-((3-metoxi-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

43



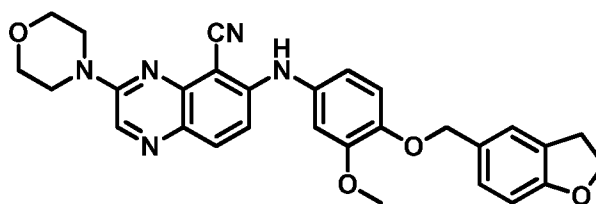
6-(3-metoxi-4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

44



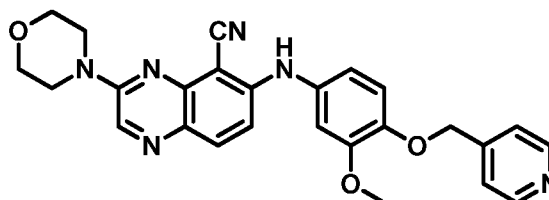
6-((4-(ciclopentilmetoxi)-3-metoxifenilamino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

45



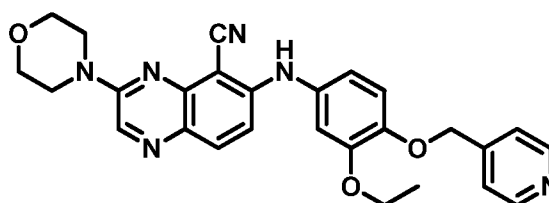
6-((4-((2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)methoxy)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila

46



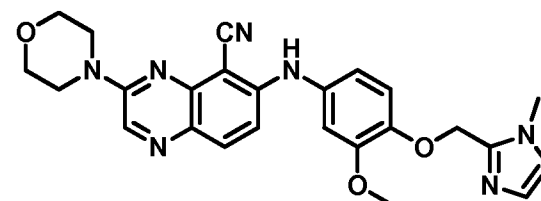
6-(3-metoxi-4-(piridin-4-ilmetoxi)fenilamino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

47



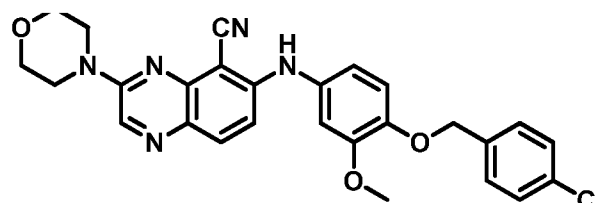
6-((3-etoxi-4-(piridin-4-ilmetoxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

48



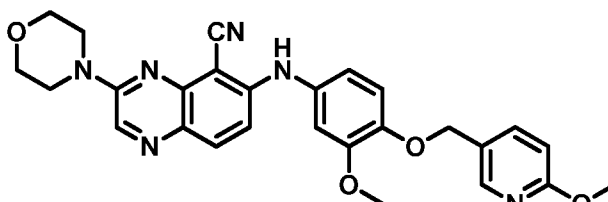
6-(3-metoxi-4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila

49



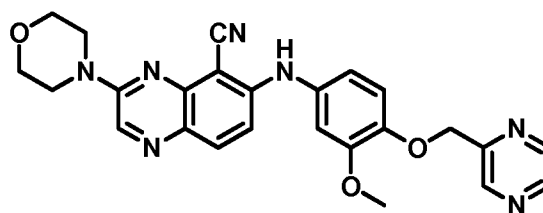
6-((4-((4-clorobenzil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

50



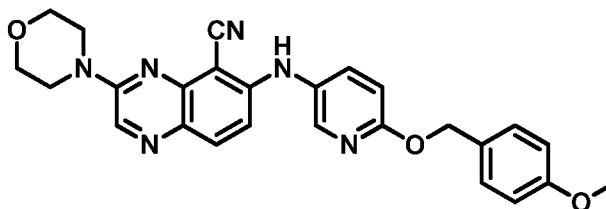
6-(3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila

51



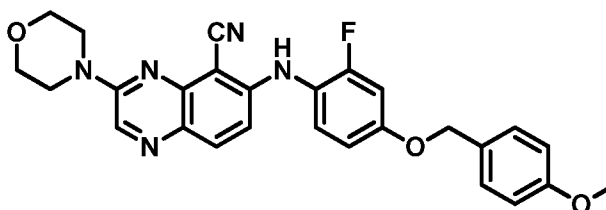
6-(3-metoxi-4-(pirazin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

52



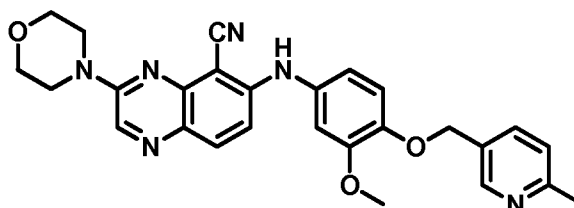
6-((6-((4-metoxibenzil)oxi)piridin-3-il)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

53



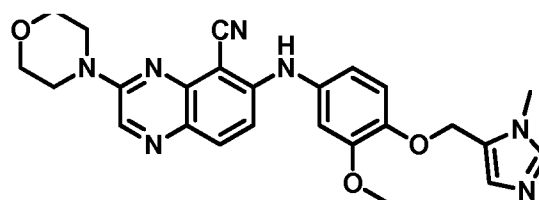
6-(2-fluor-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

54



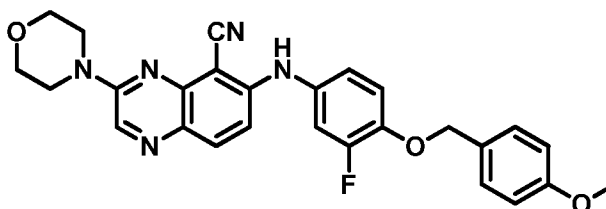
6-((3-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

55



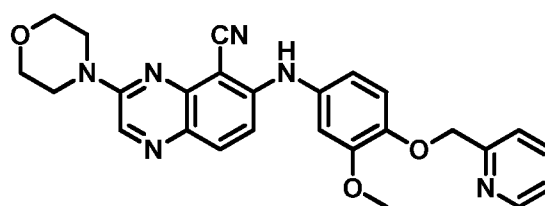
6-((3-metoxi-4-((1-metila-1H-imidazol-5-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

56



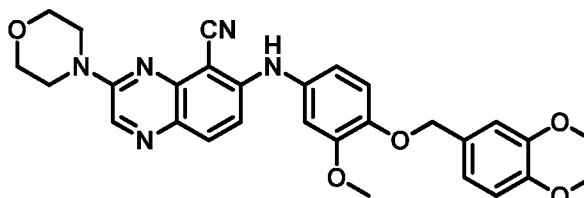
6-((3-fluor-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

57



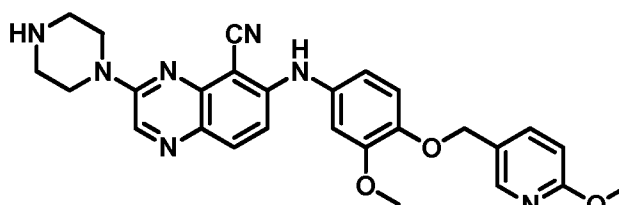
6-((3-metoxi-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

58



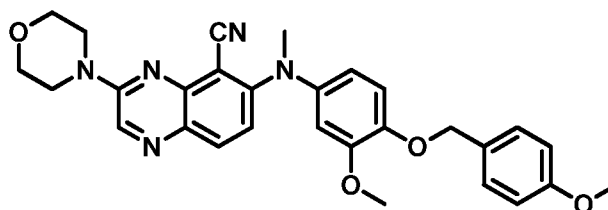
6-((4-((3,4-dimetoxibenzil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

59



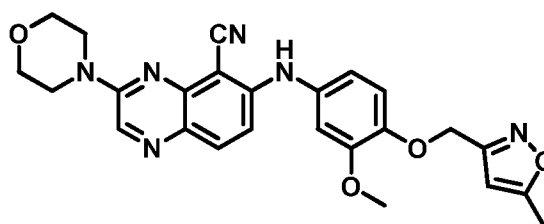
6-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)-3-(piperazin-1-il)quinoxalino-5-carbonitrila

60



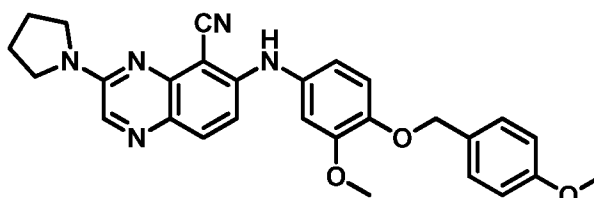
6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)(metil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

61



6-((3-metoxi-4-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

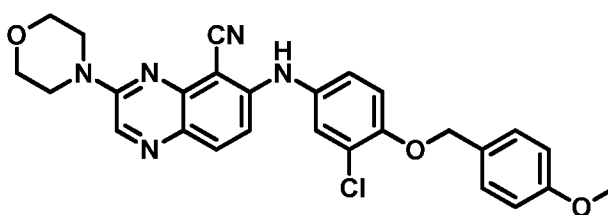
62



6-((3-metóxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)-3-(pirrolidin-1-il)quinoxalino-5-carbonitrila

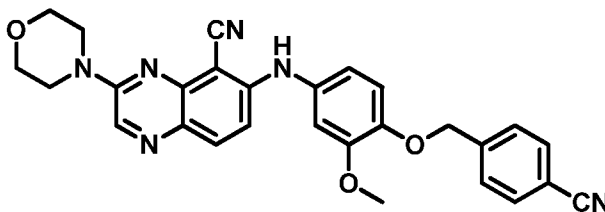
-3-

63



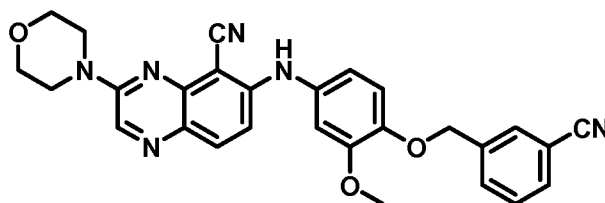
6-((3-cloro-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

64



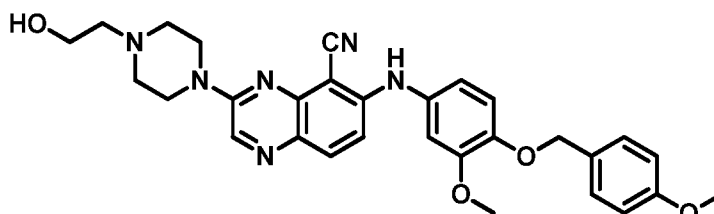
6-((4-((4-cianobenzil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

65



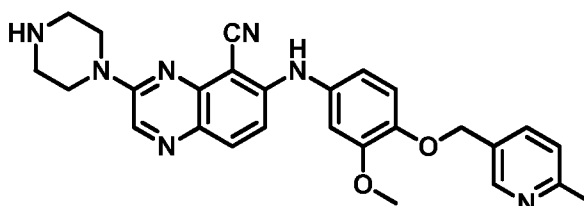
6-((4-((3-cianobenzil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

66



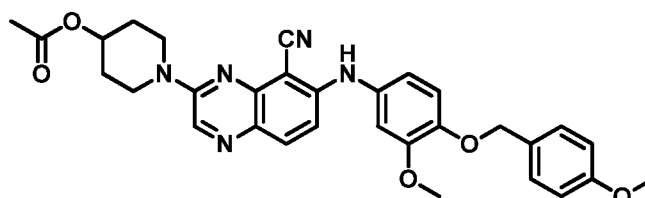
3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

67



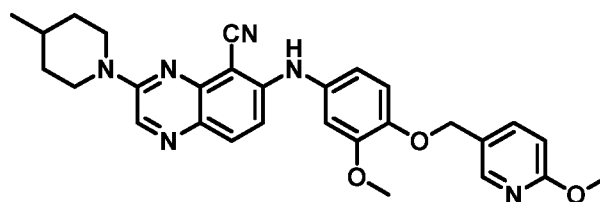
6-((3-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)-3-(piperazin-1-il)quinoxalino-5-carbonitrila

68



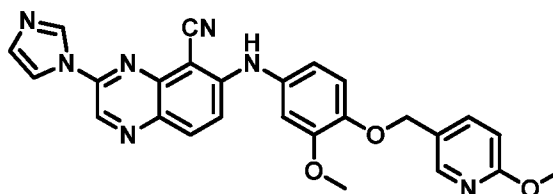
Acetato de 1-(8-ciano-7-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il) piperidin-4-ila

69



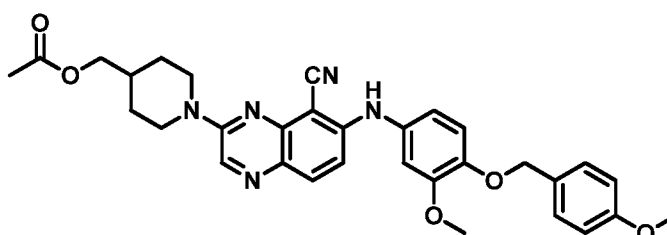
6-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)-3-(4-metilpiperidin-1-il)quinoxalino-5-carbonitrila

70



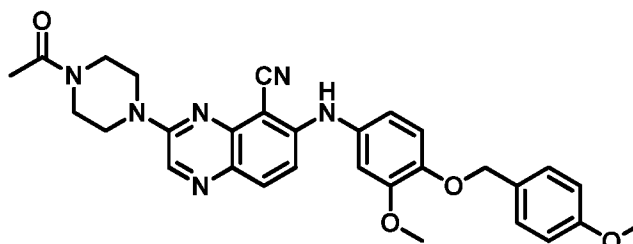
3-(1H-imidazol-1-il)-6-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

71



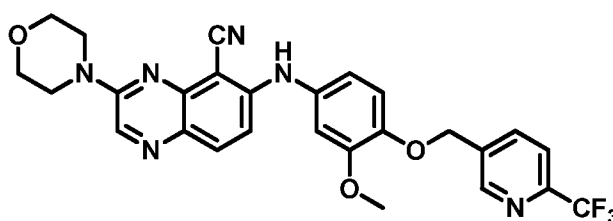
Acetato de (1-(8-ciano-7-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il) piperidin-4-il)metila

72



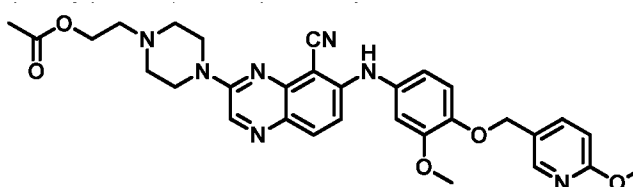
3-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

73



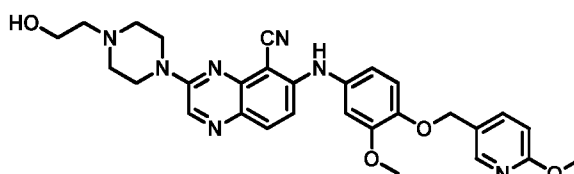
6-((3-metoxi-4-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

74



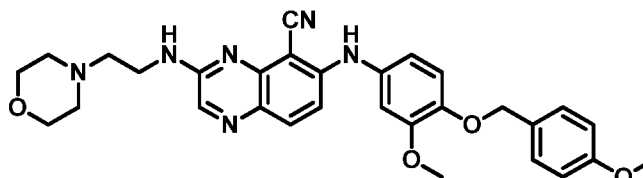
Acetato de 2-(4-(8-ciano-7-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)fenil)amino) quinoxalin-2-il)piperazin-1-il)etila

75



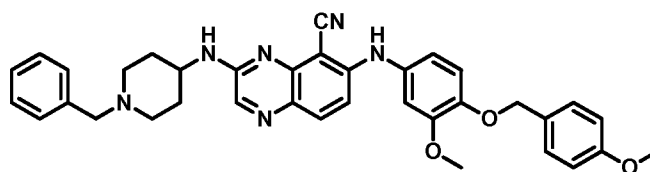
3-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)-6-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

76



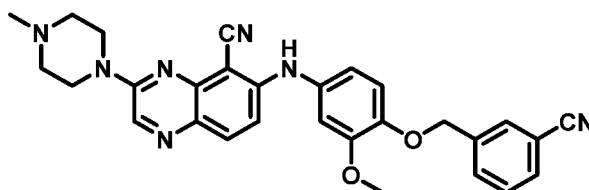
6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)-3-((2-morfolinoetil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

77



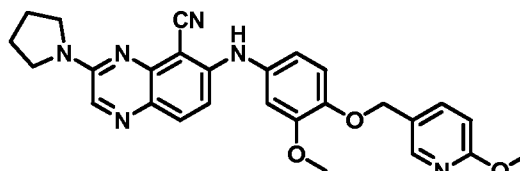
3-((1-benzilpiperidin-4-il)amino)-6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

78



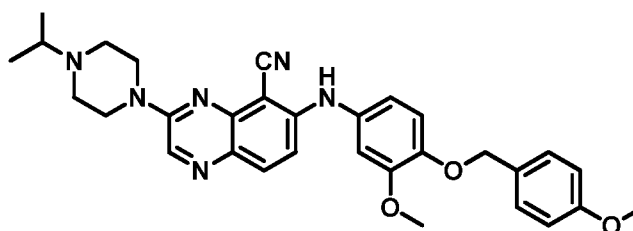
6-((4-((3-cianobenzil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-3-(4-metilpiperazin-1-il)quinoxalino-5-carbonitrila

79



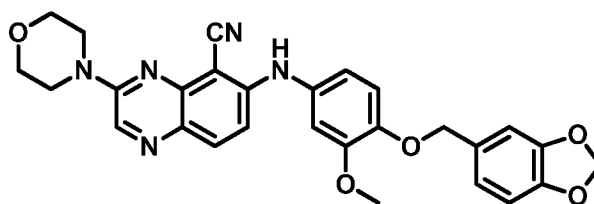
6-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)-3-(pirrolidin-1-il)quinoxalino-5-carbonitrila

80



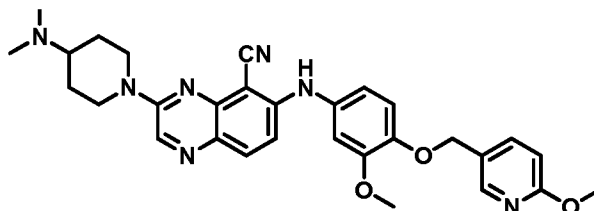
3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

81



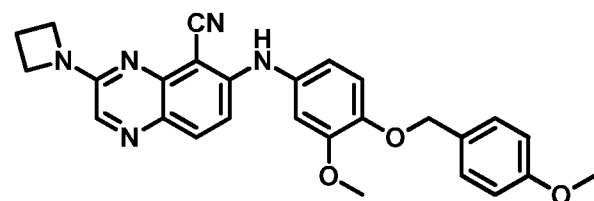
6-((4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmetoxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila

82



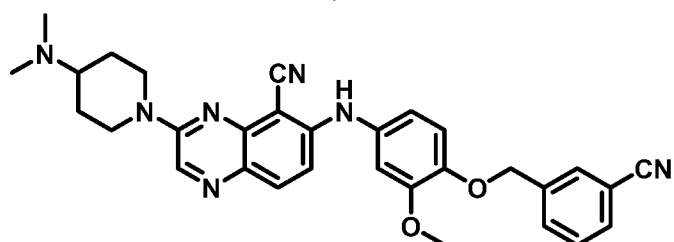
3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-6-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

83



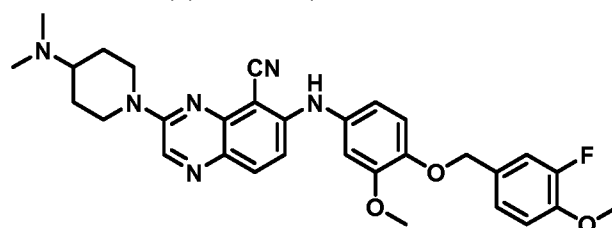
3-(azetidin-1-il)-6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

84



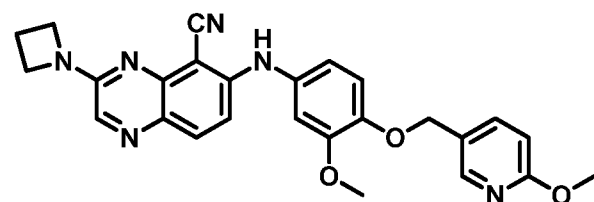
6-((4-((3-cianobenzil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)quinoxalino-5-carbonitrila

85



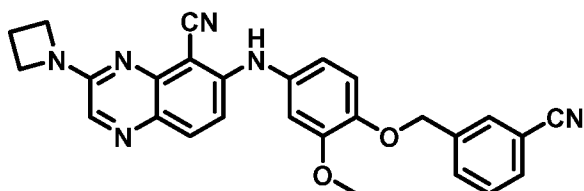
3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-6-((4-((3-fluor-4-metoxibenzil)oxi)-3-metoxifenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

86



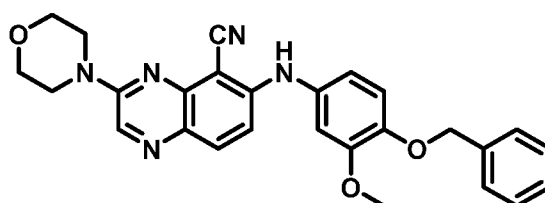
3-(azetidin-1-il)-6-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

87



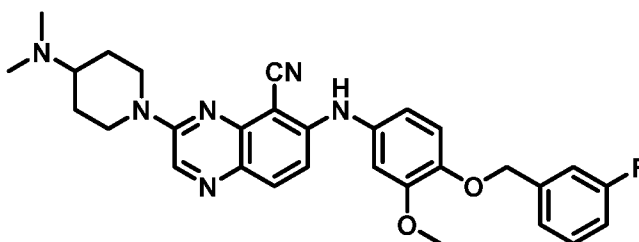
3-(azetidin-1-il)-6-((4-((3-cianobenzil)oxi)-3-metoxifenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

88



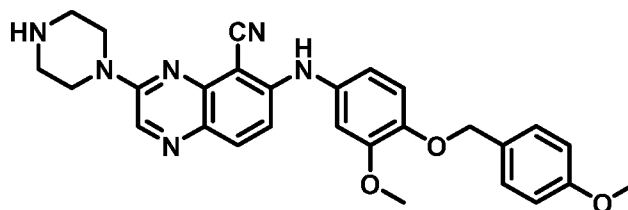
6-((4-(benziloxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

89



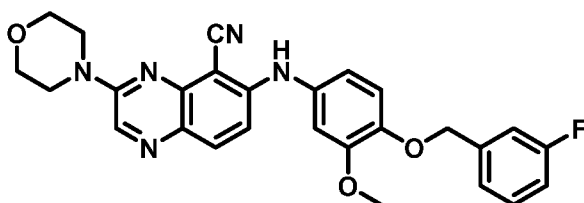
3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-6-((4-((3-fluorbenzil)oxi)-3-metoxifenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

90



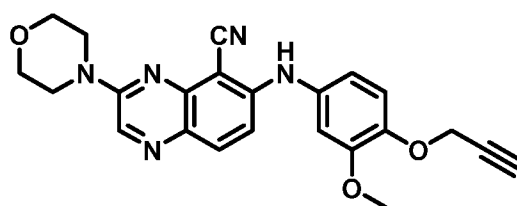
6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)-3-(piperazin-1-il)quinoxalino-5-carbonitrila

91



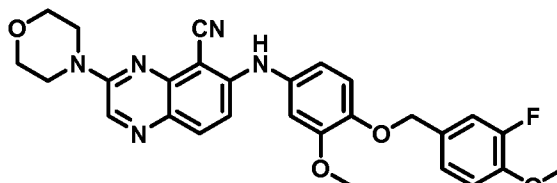
6-((4-((3-fluorbenzil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

92



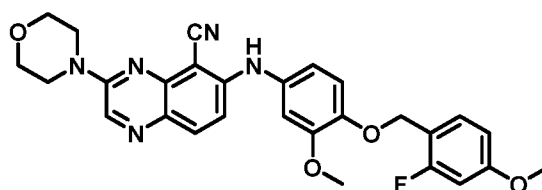
6-((3-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

93



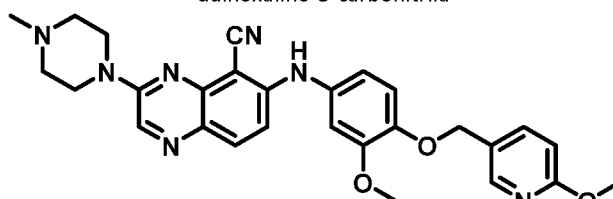
6-((4-((3-fluor-4-metoxibenzil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila

94



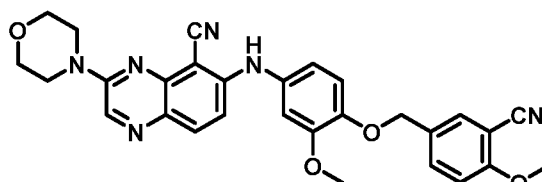
6-((4-((2-fluor-4-metoxibenzil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila

95



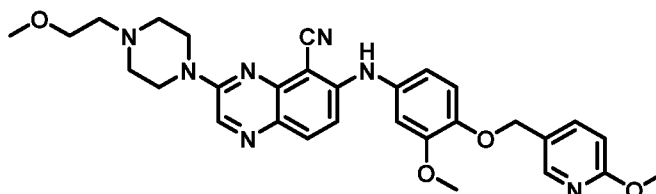
6-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)-3-(4-metil-piperazin-1-il)quinoxalino-5-carbonitrila

96



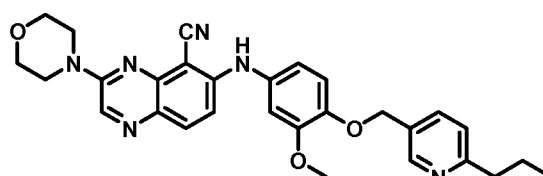
6-((4-((3-ciano-4-metoxibenzil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila

97



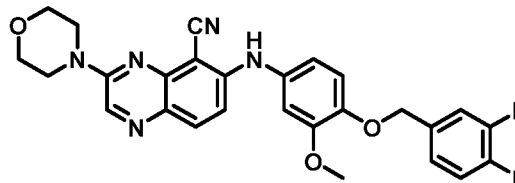
6-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)-3-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)quinoxalino-5-carbonitrila

98



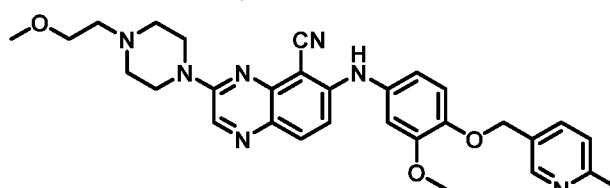
6-((3-metoxi-4-((6-propilpiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila

99



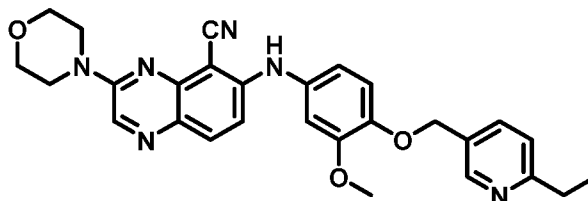
6-((4-((3,4-difluorobenzil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

100



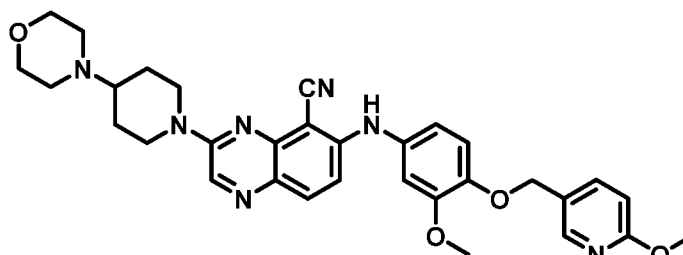
6-((3-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)-3-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)quinoxalino-5-carbonitrila

101



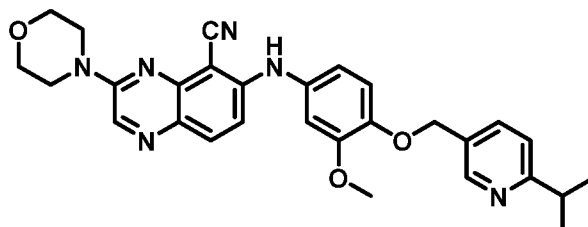
6-((4-((6-etilpiridin-3-il)metoxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila

102



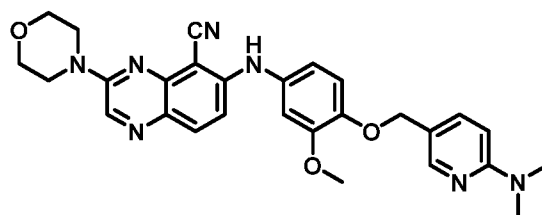
6-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)-3-(4-morfolino-piperidin-1-il)quinoxalino-5-carbonitrila

103



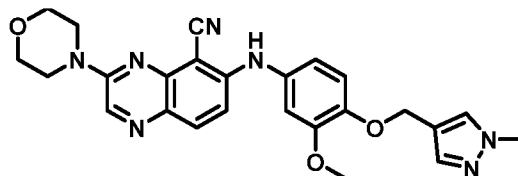
6-((4-((6-isopropilpiridin-3-il)metoxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila

104



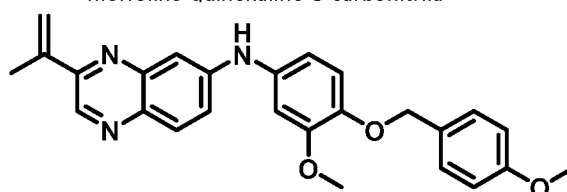
6-((4-((6-(dimetilamino)piridin-3-il)metoxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

105



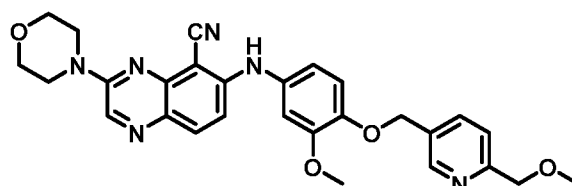
6-((3-metoxi-4-((1-metila-1H-pirazol-4-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila

106



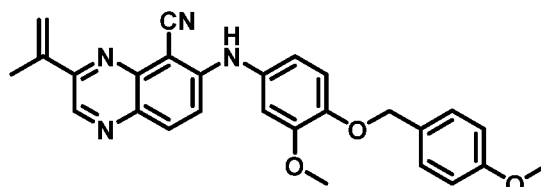
N-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)-3-(prop-1-en-2-il)quinoxalin-6-amina

107



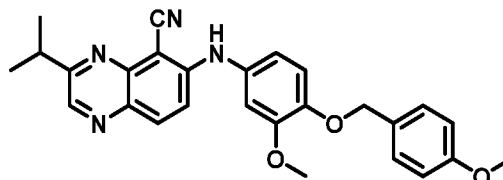
6-((3-metoxi-4-((6-(metoximetil)piridin-3-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

108



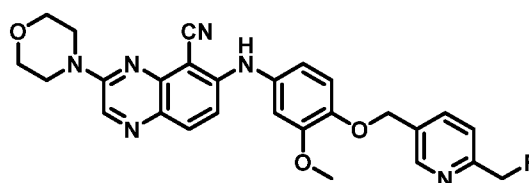
6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)-3-(prop-1-en-2-il)quinoxalino-5-carbonitrila

109



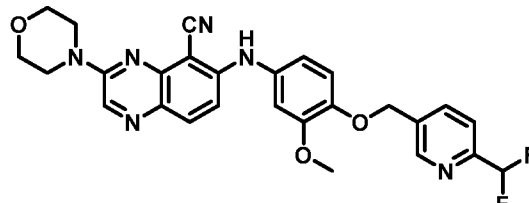
3-isopropil-6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

110



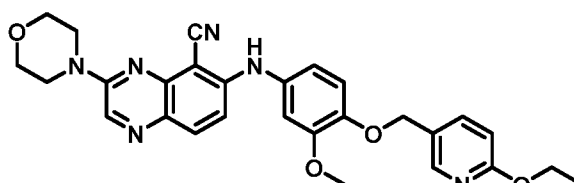
6-((4-((6-(fluorometil)piridin-3-il)metoxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila

111



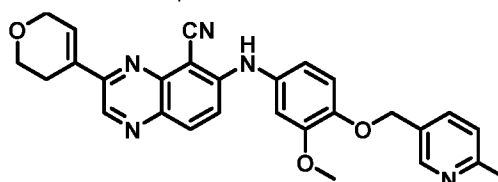
6-((4-((6-(difluormetil)piridin-3-il)metoxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila

112



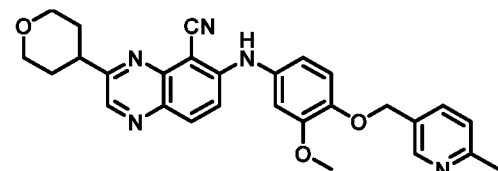
6-((4-((6-(etoxipiridin-3-il)metoxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila

113



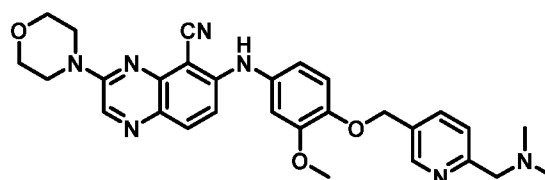
3-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-6-((3-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metóxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

114



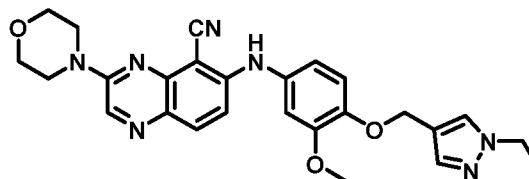
6-((3-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)-3-(tetra-hidro-2H- piran-4-il)quinoxalino-5-carbonitrila

115



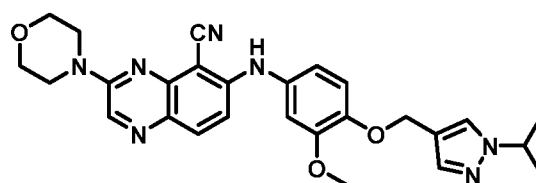
6-((4-((6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)metoxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

116

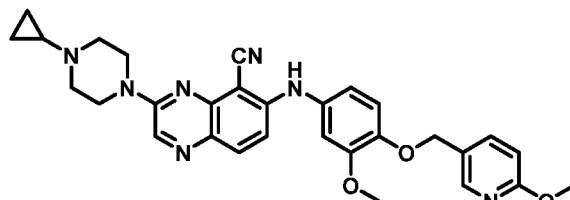


6-((3-metoxi-4-((1-etil-1H-pirazol-4-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila

117

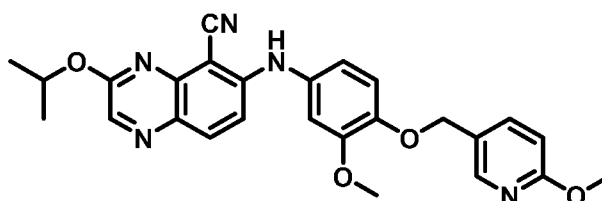
6-((3-metoxi-4-((1-propil-1*H*-pirazol-4-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila

118



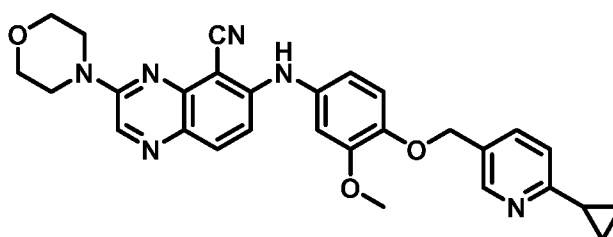
3-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

119



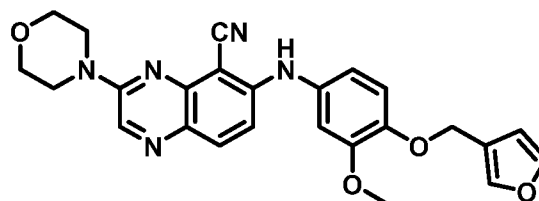
3-isopropoxi-6-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

120



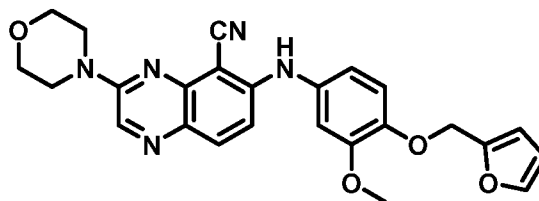
6-((4-((6-ciclopropilpiridin-3-il)metoxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila

121



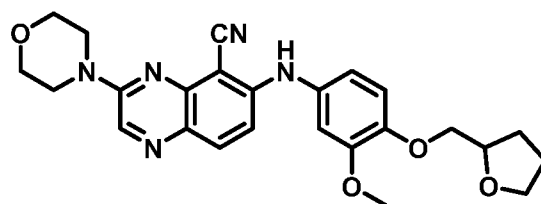
6-((4-(furan-3-ilmetoxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

122



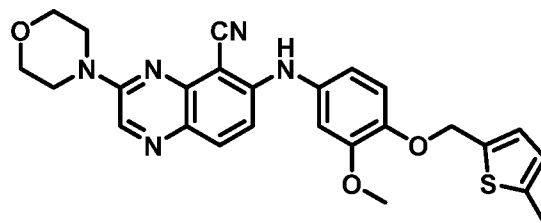
6-((4-(furan-2-ilmetoxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

123



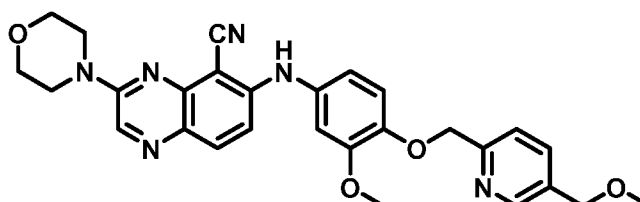
6-((3-metoxi-4-((tetraidrofuran-2-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila

124



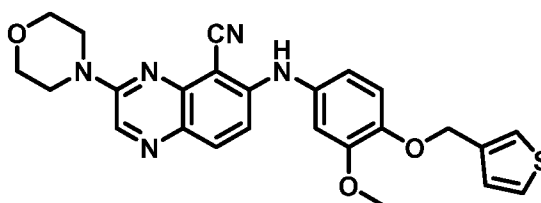
6-((3-metoxi-4-((5-metiltiofen-2-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila

125



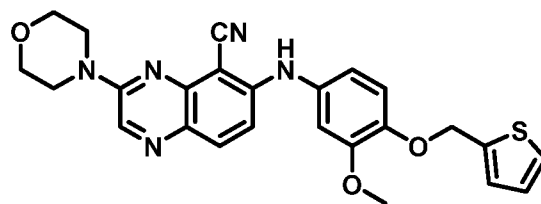
6-((3-metoxi-4-((5-(metoximetil)piridin-2-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

126



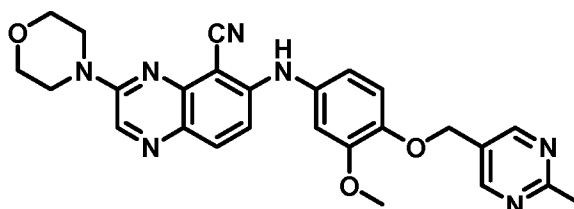
6-((3-metoxi-4-(tiofen-3-ilmetoxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

127



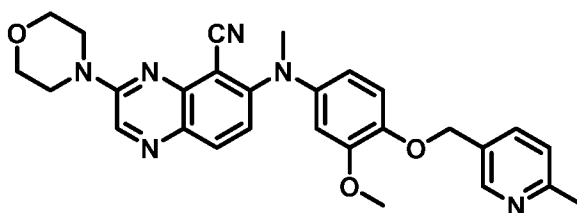
6-((3-metoxi-4-(tiofen-2-ilmetoxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

128



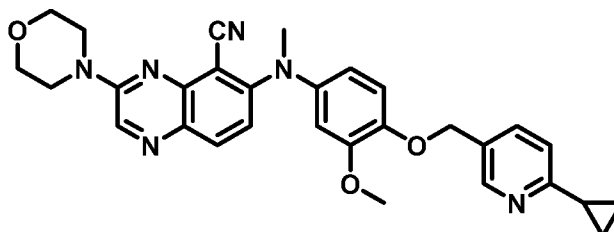
6-((3-metoxi-4-((2-metilpirimidin-5-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila

129



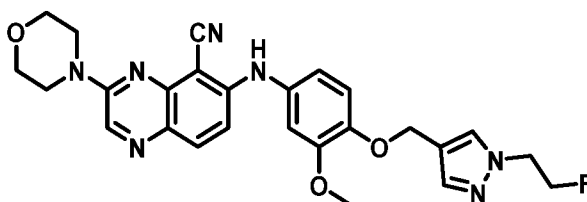
6-((3-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)fenil)(metil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila

130



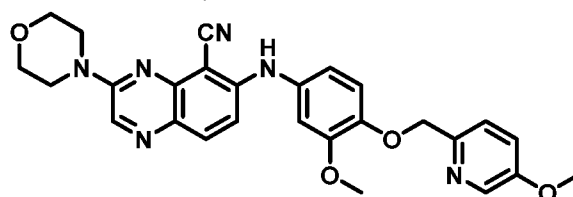
6-((4-((6-ciclopropilpiridin-3-il)metoxi)-3-metoxifenil)(metil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

131



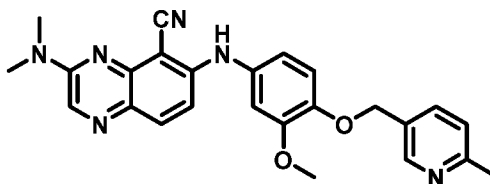
6-((4-((1-(2-fluoretil)-1H-pirazol-4-il)metoxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

132



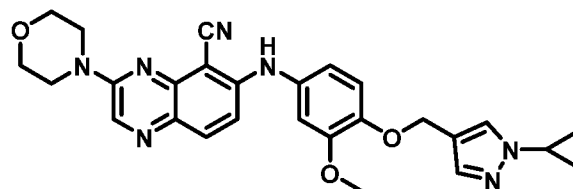
6-((3-metoxi-4-((5-metoxipiridin-2-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila

133



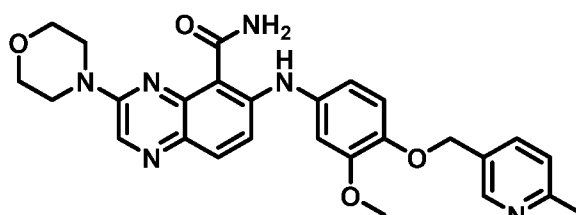
3-(dimetilamino)-6-((3-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

134



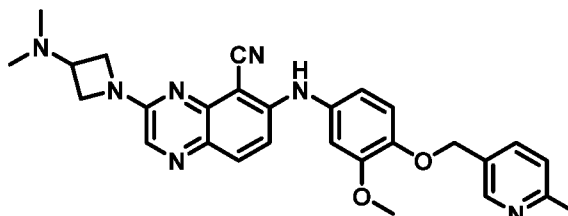
6-((4-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)metoxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

135



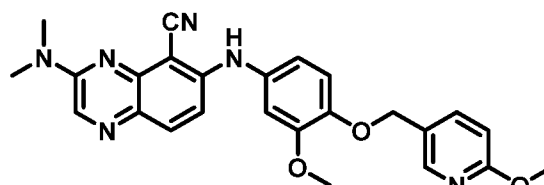
6-((3-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carboxamida

136



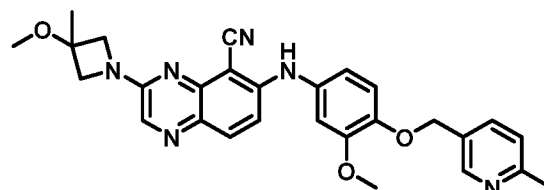
3-(3-(dimetilamino)azetidin-1-il)-6-((3-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

137



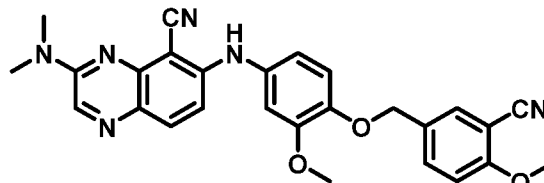
3-(dimetilamino)-6-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

138



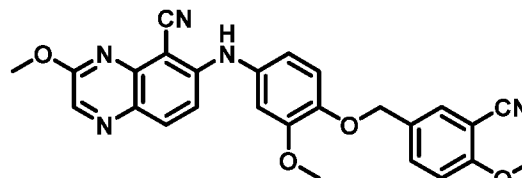
3-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)-6-((3-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

139



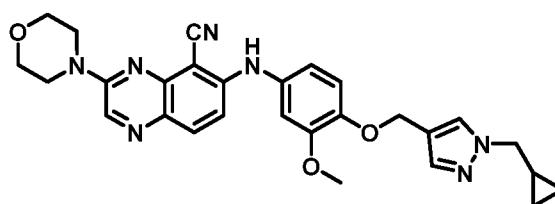
6-((4-((3-ciano-4-metoxibenzil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-3-(dimetilamino)quinoxalino-5-carbonitrila

140



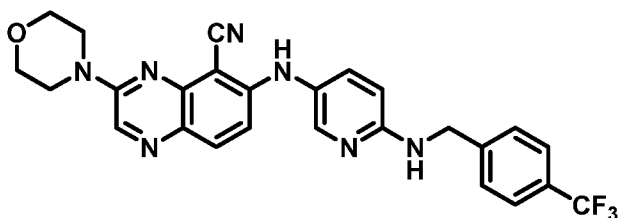
6-((4-((3-ciano-4-metoxibenzil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-3-metoxiquinoxalino-5-carbonitrila

141



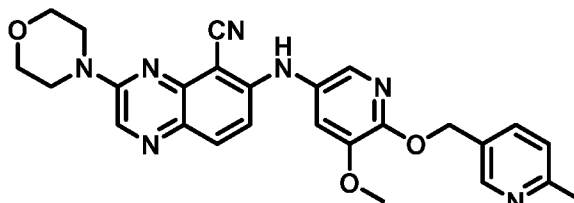
6-((4-((1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)metoxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

142



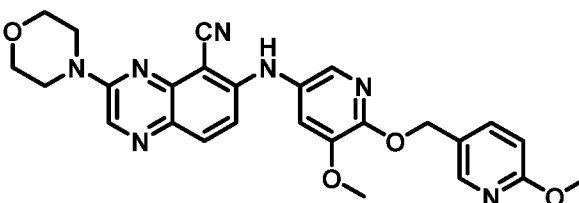
3-morfolino-6-((6-((4-(trifluormetil)benzil)amino)piridin-3-il)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

143



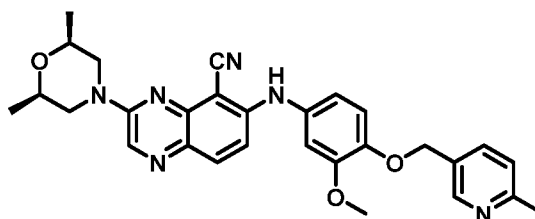
6-((5-metoxi-6-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)piridin-3-il)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

144



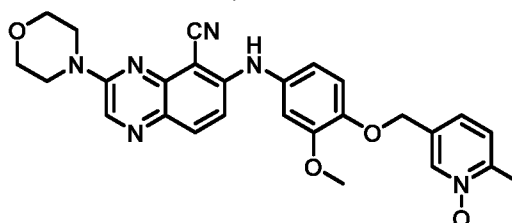
6-((5-metoxi-6-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)piridin-3-il)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila

145



3-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-6-((3-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila

146

6-((3-metoxi-4-((6-metil-1-(λ¹-oxidaneil)-1 λ⁴-piridin-3-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila**Tabela 2.** Massa calculada e dados observados de ESI-MS

No. do Composto	Massa calculada	ESI-MS observado
1	451,14	452,02
2	426,14	427,30
3	442,16	443,17
4	450,14	451,16
5	417,17	418,39
6	384,13	385,19
7	455,20	456,26
8	413,15	413,99
9	413,15	414,23
10	443,15	444,37
11	336,12	337,36
12	441,18	442,38
13	499,22	500,48
14	441,18	441,29
15	412,15	413,46
16	497,21	498,49
17	469,21	470,38
18	430,14	431,21
19	456,18	457,16

20	456,18	457,22
21	496,14	497,26
22	430,14	431,01
23	412,15	413,28
24	472,21	473,41
25	416,18	417,32
26	443,15	444,32
27	498,19	499,00
28	447,10	447,90, 449,78
29	453,22	454,52
30	457,16	458,11
31	510,24	511,55
32	551,18	552,49
33	495,23	496,38
34	430,14	431,09
35	511,22	512,40
36	431,20	432,24
37	498,20	499,61
38	467,20	468,35
39	496,22	497,32

40	485,19	486,05
41	461,21	462,42
42	488,25	489,50
43	468,19	469,26
44	459,23	460,32
45	509,21	510,46
46	468,19	469,24
47	482,21	483,44
48	471,20	472,55
49	501,16	502,49, 503,87
50	498,20	499,65
51	469,19	470,61
52	468,19	469,21
53	485,19	486,13
54	482,21	483,34
55	471,20	472,51
56	485,19	486,06
57	468,19	469,21
58	527,22	528,27
59	497,22	498,24

60	511,22	512,26
61	472,19	473,27
62	481,21	482,26
63	501,16	502,50
64	492,19	493,34
65	492,19	493,47
66	540,25	541,21
67	481,22	482,06
68	553,23	554,43
69	510,24	511,37
70	479,17	480,39
71	567,25	568,30
72	538,23	539,37
73	536,18	537,13
74	583,25	594,74
75	541,24	542,19
76	540,25	541,17
77	600,28	601,47
78	505,22	506,08
79	482,21	483,24

80	538,27	539,37
81	511,19	512,16
82	539,26	540,29
83	467,20	468,17
84	533,25	534,26
85	556,26	557,60
86	468,19	469,10
87	462,18	462,18
88	467,20	468,22
89	526,25	527,43
90	496,22	497,16
91	485,19	485,91
92	415,16	416,24
93	515,20	516,33
94	515,20	516,31
95	511,23	512,13
96	522,20	523,37
97	555,26	556,60
98	510,24	511,29
99	503,18	504,60

100	539,26	540,28
101	496,22	497,06
102	581,28	582,43
103	510,24	511,27
104	511,23	512,15
105	471,20	471,61
106	427,19	428,12
107	512,22	513,09
108	452,18	453,24
109	454,20	455,13
110	500,20	501,21
111	518,19	519,29
112	512,22	513,03
113	479,20	480,16
114	481,21	482,16
115	525,25	526,50
116	485,22	485,95
117	499,23	500,36
118	537,25	538,38
119	471,19	471,69

120	508,22	508,86
121	457,18	458,45
122	457,18	458,46
123	461,21	462,45
124	487,17	488,70
125	512,22	513,20
126	473,15	474,45
127	473,15	474,45
128	483,20	484,30
129	496,22	497,27
130	522,24	523,30
131	503,21	504,50
132	498,20	499,33
133	440,20	441,30
134	497,22	498,34
135	500,22	501,37
136	495,24	496,41
137	456,19	457,35
138	496,22	497,30
139	480,19	481,12

140	467,16	468,01
141	511,23	511,23
142	505,18	506,15
143	483,20	484,10
144	449,20	500,30
145	510,24	511,10
146	498,20	499,30

Atividade biológica

[0089] Vários compostos de fórmula I foram testados quanto às suas capacidades para inibir uma variedade de proteínas quinases. Descrições breves dos diferentes ensaios estão descritas abaixo.

1. Atividade bioquímica

Ensaio da CSF-1R quinase

[0090] A inibição da atividade da CSF-1R quinase por um composto teste aqui revelado foi estimada por AlphaScreen (PerkinElmer). As condições padrão do ensaio foram 1,25 ng de CSF-1R quinase recombinante (SignalChem) com 10 ng de Poli-(Glu 4:Tyr 1) conjugado com biotina (Cisbio) no tampão de ensaio (ATP 10 mM, MOPs 10 mM, pH 7,0, EDTA 0,21 mM, glicerol 0,5%, BSA 1 mg/mL, 0,01% de 2-mercaptoetanol, 0,001% de Brij35) em um volume final de 25 µL. As reações foram incubadas a 30 °C por 45 min e interrompidas pela adição de 5 µL de EDTA 50 mM. A análise do produto resultante foi feita usando um kit AlphaScreen e contado com Enspire Alpha (PerkinElmer). A leitura da reação de controle (mistura reacional completa) foi designada como 0% de inibição, e a leitura da reação sem enzima como 100% de inibição. Os

valores da IC₅₀ dos compostos de quinoxalina desta invenção contra a CSF-1R quinase foram determinados utilizando o software GraphPad Prism 5.

Ensaio da c-KIT-quinase

[0091] A inibição da atividade da c-KIT quinase por um composto teste aqui revelado foi estimada por um ensaio radiométrico. As condições padrão do ensaio foram 20 ng de c-Kit recombinante (SignalChem) com 2 µg de substrato Poly-(Glu 4:Tyr1) (sigma) no tampão de ensaio no tampão reacional da quinase (MOPS 10 mM, pH 7,0, EDTA 0,21 mM, glicerol a 0,5%, Brij-35 a 0,001%, 0,01 de 2-mercaptoetanol, BSA a 1 mg/ml, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 10 mM, ATP 10 µM, 0,1 µCi por poço [³³P]-ATP, na presença do composto teste (diluído na concentração final de 4% de DMSO) ou controle de DMSO, com um volume final de 25 µl durante 60 minutos a 30 °C. A reação foi interrompida pela adição de 5 µl de solução de ácido fosfórico a 3%. A solução reacional total foi, em seguida, coletada sobre uma placa filtrante (UniFilter-96 GF/B, PerkinElmer) e lavada 20 vezes durante 5 min com dH₂O. 30 µl de coquetel MicroScint™-20 (PerkinElmer) foram adicionados à placa seca. A placa foi selada e contada utilizando um detector de cintilação TopCount (PerkinElmer). A leitura da reação de controle (mistura reacional completa) foi designada como 0% de inibição, e a leitura da reação sem enzima como 100% de inibição. Os valores da IC₅₀ dos compostos de quinoxalina desta invenção contra a c-KIT quinase foram determinados utilizando o software GraphPad Prism 5.

Ensaio da FLT3 quinase

[0092] A inibição da atividade da FLT3 quinase por um composto teste aqui revelado foi estimada por um ensaio radiométrico. As condições padrão do ensaio foram 5 ng de FLT3

recombinante (Thermo Fisher) com 2 µg de substrato Poly-(Glu 4:Tyr1) (sigma) no tampão de ensaio no tampão reacional da quinase (MOPS 10 mM, pH 7,0, EDTA 0,21 mM, glicerol a 0,5%, Brij-35 a 0,001%, 0,01 de 2-mercaptoetanol, BSA a 1 mg/ml, MgCl₂ 10 mM, ATP 10 µM, 0,1 µCi por poço [³³P]-ATP, na presença do composto teste (diluído na concentração final de 4% de DMSO) ou controle de DMSO, com um volume final de 25 µl durante 60 minutos a 30 °C. A reação foi interrompida pela adição de 5 µl de solução de ácido fosfórico a 3%. A solução reacional total foi, em seguida, coletada sobre uma placa filtrante (UniFilter-96 GF/B, PerkinElmer) e lavada 20 vezes durante 5 min com dH₂O. 30 µl de coquetel MicroScint™-20 (PerkinElmer) foram adicionados à placa seca. A placa foi selada e contada utilizando um detector de cintilação TopCount (PerkinElmer). A leitura da reação de controle (mistura reacional completa) foi designada como 0% de inibição, e a leitura da reação sem enzima como 100% de inibição. Os valores da IC₅₀ dos compostos de quinoxalina desta invenção contra a FLT3 quinase foram determinados utilizando o software GraphPad Prism 5.

Ensaio da PDGFRβ quinase

[0093] A inibição da atividade da PDGFRβ quinase por um composto teste aqui revelado foi estimada por um ensaio radiométrico. As condições padrão do ensaio foram 10 ng de PDGFRβ recombinante (SignalChem) com 2 µg de substrato Poly-(Glu 4:Tyr1) (sigma) no tampão de ensaio no tampão reacional da quinase (MOPS 10 mM, pH 7,0, EDTA 0,21 mM, glicerol a 0,5%, Brij-35 a 0,001%, 0,01 de 2-mercaptoetanol, BSA a 1 mg/ml, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 10 mM, ATP 10 µM, 0,1 µCi por poço [³³P]-ATP, na presença do composto teste (diluído na concentração final de 4% de DMSO) ou controle de DMSO, com um volume final de 25 µl

durante 60 minutos a 30 °C. A reação foi interrompida pela adição de 5 µl de solução de ácido fosfórico a 3%. A solução reacional total foi, em seguida, coletada sobre uma placa filtrante (UniFilter-96 GF/B, PerkinElmer) e lavada 20 vezes durante 5 min com dH₂O. 30 µl de coquetel MicroScint™-20 (PerkinElmer) foram adicionados à placa seca. A placa foi selada e contada utilizando um detector de cintilação TopCount (PerkinElmer). A leitura da reação de controle (mistura reacional completa) foi designada como 0% de inibição, e a leitura da reação sem enzima como 100% de inibição. Os valores da IC₅₀ dos compostos de quinoxalina desta invenção contra a PDGFR β quinase foram determinados utilizando o software GraphPad Prism 5.

[0094] Os valores da IC₅₀ para os compostos de quinoxalina selecionados desta invenção contra CSF-1R, c-KIT, FLT3, e PDGFR β estão resumidos na tabela 3. Na tabela, o símbolo "+++" significa IC₅₀ menor que 100 nM, o símbolo "++" significa que a IC₅₀ está entre 100 e 300 nM e o símbolo "+" significa que a IC₅₀ está entre 300 e 1000 nM.

Tabela 3. Valor da IC₅₀ para as RTKs de classe III

Exemplo No.	IC ₅₀ da CSF-1R	IC ₅₀ da c-KIT	IC ₅₀ da FLT3	IC ₅₀ da PDGFR β
3	+	++	>1 µM	>1 µM
4	>1 µM	+	>1 µM	>1 µM
5	++	>1 µM	>1 µM	>1 µM
7	+++	+++	>1 µM	>1 µM
10	+++	>1 µM	>1 µM	>1 µM
12	+++	+++	>1 µM	>1 µM

Exemplo No.	IC₅₀ da CSF-1R	IC₅₀ da c-KIT	IC₅₀ da FLT3	IC₅₀ da PDGFRβ
13	++	+	>1 μM	>1 μM
16	+++	+++	>1 μM	>1 μM
17	+++	+++	>1 μM	>1 μM
19	+++	+++	>1 μM	>1 μM
20	+	+++	>1 μM	>1 μM
24	+++	+++	>1 μM	>1 μM
25	+++	+++	>1 μM	>1 μM
26	+++	>1 μM	>1 μM	>1 μM
27	+++	++	>1 μM	>1 μM
28	+++	>1 μM	>1 μM	>1 μM
30	++	>1 μM	>1 μM	>1 μM
31	+++	+++	>1 μM	+
32	+++	+++	>1 μM	++
33	+++	+++	>1 μM	++
35	+++	+++	>1 μM	+
36	+	++	>1 μM	>1 μM
37	+++	>1 μM	>1 μM	>1 μM
38	+++	+++	++	++
39	>1 μM	++	>1 μM	>1 μM

Exemplo No.	IC₅₀ da CSF-1R	IC₅₀ da c-KIT	IC₅₀ da FLT3	IC₅₀ da PDGFRβ
40	+++	>1 µM	>1 µM	>1 µM
43	++	+++	>1 µM	>1 µM
45	+++	+++	>1 µM	>1 µM
46	+	++	>1 µM	>1 µM
48	>1 µM	+	>1 µM	>1 µM
49	+++	+++	>1 µM	>1 µM
50	+++	++	>1 µM	>1 µM
51	>1 µM	+++	>1 µM	>1 µM
52	+++	++	+	>1 µM
53	+++	+	+	>1 µM
54	+++	+++	>1 µM	>1 µM
55	>1 µM	+	>1 µM	>1 µM
56	+++	++	>1 µM	>1 µM
57	>1 µM	+	>1 µM	>1 µM
58	+++	+++	>1 µM	+
59	+++	++	>1 µM	>1 µM
60	+++	+	>1 µM	>1 µM
61	+++	+++	>1 µM	>1 µM
62	+++	+++	>1 µM	+

Exemplo No.	IC₅₀ da CSF-1R	IC₅₀ da c-KIT	IC₅₀ da FLT3	IC₅₀ da PDGFRβ
63	+++	>1 μ M	>1 μ M	>1 μ M
64	+++	+++	>1 μ M	>1 μ M
65	+++	++	>1 μ M	>1 μ M
66	+++	+++	>1 μ M	+
67	+++	+++	>1 μ M	>1 μ M
68	+++	+++	>1 μ M	>1 μ M
69	+++	>1 μ M	>1 μ M	>1 μ M
70	+++	>1 μ M	>1 μ M	>1 μ M
71	+++	+++	>1 μ M	>1 μ M
72	+++	+++	>1 μ M	+
73	+++	+++	>1 μ M	>1 μ M
74	+++	+++	>1 μ M	>1 μ M
75	+++	++	>1 μ M	>1 μ M
76	+++	+	>1 μ M	>1 μ M
77	+++	+	>1 μ M	>1 μ M
78	+++	++	>1 μ M	>1 μ M
79	+++	+++	>1 μ M	>1 μ M
80	+++	+++	>1 μ M	>1 μ M
81	+++	+	>1 μ M	>1 μ M

Exemplo No.	IC₅₀ da CSF-1R	IC₅₀ da c-KIT	IC₅₀ da FLT3	IC₅₀ da PDGFRβ
82	+++	++	>1 µM	>1 µM
83	+++	+++	>1 µM	>1 µM
84	+++	+++	>1 µM	>1 µM
85	+++	+++	>1 µM	>1 µM
86	+++	++	>1 µM	>1 µM
87	+++	++	>1 µM	>1 µM
88	+++	+++	>1 µM	>1 µM
89	+++	+++	>1 µM	>1 µM
90	+++	+++	>1 µM	>1 µM
91	+++	++	>1 µM	>1 µM
92	+	++	>1 µM	>1 µM
93	+++	+++	>1 µM	>1 µM
94	+++	+++	>1 µM	>1 µM
95	+++	++	>1 µM	>1 µM
96	+++	++	>1 µM	>1 µM
97	+++	++	>1 µM	>1 µM
98	+++	+++	>1 µM	>1 µM
99	+++	>1 µM	>1 µM	>1 µM
100	+++	++	>1 µM	>1 µM

Exemplo No.	IC₅₀ da CSF-1R	IC₅₀ da c-KIT	IC₅₀ da FLT3	IC₅₀ da PDGFRβ
101	+++	+++	>1 µM	>1 µM
102	+++	++	>1 µM	>1 µM
103	+++	+++	>1 µM	>1 µM
104	+++	+++	>1 µM	>1 µM
105	+++	+++	>1 µM	>1 µM
106	+++	+	>1 µM	>1 µM
107	+++	++	>1 µM	>1 µM
108	+++	>1 µM	>1 µM	>1 µM
109	+++	>1 µM	>1 µM	>1 µM
110	+++	++	>1 µM	>1 µM
111	+++	++	>1 µM	>1 µM
112	+++	+++	>1 µM	>1 µM
113	+++	+++	>1 µM	>1 µM
114	+++	+	>1 µM	>1 µM
115	+++	+	>1 µM	>1 µM
116	+++	++	>1 µM	>1 µM
117	+++	+	>1 µM	>1 µM
118	+++	++	>1 µM	>1 µM
119	++	>1 µM	++	>1 µM

Exemplo No.	IC₅₀ da CSF-1R	IC₅₀ da c-KIT	IC₅₀ da FLT3	IC₅₀ da PDGFRβ
120	+++	+++	>1 µM	>1 µM
121	++	++	>1 µM	>1 µM
122	++	+++	>1 µM	>1 µM
123	>1 µM	+	>1 µM	>1 µM
124	+++	+++	>1 µM	>1 µM
125	+++	+++	>1 µM	>1 µM
126	+++	+++	>1 µM	>1 µM
127	+++	+++	>1 µM	>1 µM
128	++	+	>1 µM	>1 µM
129	+++	+	>1 µM	>1 µM
130	+++	+++	>1 µM	>1 µM
131	+++	+	>1 µM	>1 µM
132	+++	+	>1 µM	>1 µM
133	+++	+++	>1 µM	>1 µM
134	+++	+++	>1 µM	>1 µM
135	+++	+++	>1 µM	>1 µM
136	+++	+++	>1 µM	>1 µM
137	+++	+++	>1 µM	>1 µM
138	+++	+++	>1 µM	>1 µM

Exemplo No.	IC₅₀ da CSF-1R	IC₅₀ da c-KIT	IC₅₀ da FLT3	IC₅₀ da PDGFRβ
139	+++	++	>1 μ M	>1 μ M
140	++	>1 μ M	>1 μ M	>1 μ M
141	+++	+++	>1 μ M	+
143	+++	+	>1 μ M	>1 μ M
144	+++	>1 μ M	>1 μ M	>1 μ M
145	+++	++	>1 μ M	>1 μ M
146	++	++	++	>1 μ M

2. Atividade antiproliferativa

[0095] Como indicado acima, os compostos da invenção podem ser usados para tratar doenças ou distúrbios proliferativos relacionados com a proteína quinase. A doença relacionada com proteína quinase pode ser câncer, uma doença autoimune ou um distúrbio proliferativo dos vasos sanguíneos. O câncer pode ser câncer de pulmão, câncer de cólon, câncer colorretal, câncer de mama, câncer de próstata, câncer de fígado, câncer de pâncreas, câncer de bexiga, câncer gástrico, câncer renal, câncer da glândula salivar, câncer de ovário, câncer do corpo uterino, câncer de colo uterino, câncer bucal, câncer de pele, câncer no cérebro, linfoma ou leucemia.

[0096] A inibição do crescimento celular pelos compostos foi medida utilizando o ensaio CellTiter™-96. A citotoxicidade dos compostos foi avaliada em células de leucemia mieloide de camundongos M-NFS-60 dependentes de CSF-1, em células de leucemia mieloide aguda humana MV4-11 adictas de sinal FLT3, com mutação FLT3-ITD, células de leucemia mieloide aguda humanas

Kasumi-1 adictas de sinal c-KIT N822K com mutação ativadora N822K de c-KIT e células de leucemia monocítica aguda humanas THP-1 contendo mutação G12D de NRAS.

Cultura de células M-NFS-60

[0097] Os compostos revelados na presente invenção foram testados no ensaio de proliferação celular M-NFS-60 para determinar a sua potência celular contra o CSF-1R. A proliferação e a viabilidade das células M-NFS-60, uma linhagem celular mieloblástica murina, depende da ligação do ligante M-CSF ao seu receptor, CSF-1R, para proliferar. A inibição da atividade da CSF-1R quinase causará crescimento e/ou morte celular reduzido. As células M-NFS-60 (nº de catálogo CRL-1838) foram obtidas da Coleção Americana de Cultura de Células (ATCC, Manassas, VA). Resumidamente, as células foram cultivadas em suspensão em meio RPMI 1640 suplementado com 10% de soro bovino fetal caracterizado (Invitrogen, Carlsbad, CA), 2-mercaptoetanol 0,05 mM e 20 ng/mL de fator estimulante de colônias de macrófagos recombinantes de camundongo (M-CSF) a 37 °C, a 5% de CO₂ e 95% de umidade. As células foram deixadas expandir até atingir a saturação, ponto no qual elas foram subcultivadas ou coletadas para uso no ensaio.

Cultura de células MV4-11

[0098] Os compostos revelados na presente invenção foram testados no ensaio de proliferação de células MV4-11 para determinar a sua potência celular contra a FLT3 quinase. As células de leucemia mieloide aguda humanas MV4-11 possuem mutação de ativação de FLT3-ITD independente de ligante, o que torna sua proliferação dependente de FLT3-ITD. A inibição da atividade da FLT3 quinase causará crescimento e/ou morte celular reduzido. As células MV4-11 (nº de catálogo CRL-9591) foram

obtidas da Coleção Americana de Cultura de Células (ATCC, Manassas, VA). Resumidamente, as células foram cultivadas em suspensão em meio IMDM suplementado com 10% de soro bovino fetal termicamente inativado (Invitrogen, Carlsbad, CA), a 37 °C, a 5% de CO₂ e a 95% de umidade. As células foram deixadas expandir até atingir a saturação, ponto no qual elas foram subcultivadas ou coletadas para uso no ensaio.

Cultura de células Kasumi-1

[0099] Os compostos revelados na presente invenção foram testados no ensaio de proliferação celular Kasumi para determinar a sua potência celular contra a c-KIT quinase. As células da leucemia mieloide aguda humana Kasumi abrigam a mutação de ativação N822K da c-KIT independente de ligante, e dessa forma, a proliferação celular baseou-se no sinal c-KIT. A inibição da atividade da c-KIT quinase causará crescimento e/ou morte celular reduzido. As células Kasumi-1 (nº de catálogo CRL-2724) foram obtidas da Coleção Americana de Cultura de Células (ATCC, Manassas, VA). Resumidamente, as células foram cultivadas em suspensão em meio RPMI 1640 suplementado com 10% de soro bovino fetal (Invitrogen, Carlsbad, CA), a 37 °C, a 5% de CO₂ e a 95% de umidade. As células foram deixadas expandir até atingir a saturação, ponto no qual elas foram subcultivadas ou coletadas para uso no ensaio.

Cultura de células THP-1

[00100] Os compostos revelados na presente invenção foram testados no ensaio de proliferação de células THP-1 como um contrarrastreio para demonstrar a sua atividade seletivamente antiproliferativa para o crescimento celular com base em cada sinalização de RTKs de classe III. As células de leucemia monocítica aguda humana THP-1 abrigam a mutação NRAS G12D, que

faz com que a célula prolifere independentemente do sinal de RTKs de classe III. As células THP-1 (número de catálogo TIB-202) foram obtidas junto à ATCC. Resumidamente, as células foram cultivadas em RPMI 1640 suplementado com 10% de soro bovino fetal caracterizado e 0,05 mM de 2-mercaptoetanol a 37 °C, a 5% de CO₂ e a 95% de umidade. As células foram deixadas expandir até atingir a saturação, ponto no qual elas foram subcultivadas ou coletadas para uso no ensaio.

[00101] As células M-NFS-60, Kasumi-1, MV4-11 e THP-1 foram semeadas em placas com 96 poços a 2000, 64000, 6500 e 5000 células por poço, respectivamente, e incubadas a 37 °C e a 5% de CO₂ de um dia para o outro. Em seguida, essas células semeadas foram tratadas com concentrações crescentes dos compostos de teste e incubadas durante mais 72 horas. No final da incubação, o reagente de solução CellTiter960 Aqueous (Promega) foi adicionado e incubado por 4 horas. A viabilidade celular foi determinada medindo a absorvância a 490 nm utilizando o leitor de microplacas EMax® (Molecular Devices).

[00102] O valor da concentração inibitória de 50% (IC₅₀) foi calculado representando graficamente a porcentagem de inibição do crescimento contra a concentração do composto, utilizando o software GraphPad Prism 5 para o ajuste da curva. As atividades antiproliferativas dos compostos de quinoxalina selecionados desta invenção estão listadas na tabela 4. Na tabela, o símbolo "+++" representa IC₅₀ menor que 0,3 µM, "++" representa IC₅₀ entre 0,3 e 1 mM, e "+" representa IC₅₀ entre 1 e 10 µM.

Tabela 4. Citotoxicidade

Exemplo No.	IC ₅₀ da M- NFS-60	IC ₅₀ de Kasumi-1	IC ₅₀ de MV4- 11	IC ₅₀ de THP- 1
1	>10 µM	+	+	>10 µM
4	>10 µM	+	+	>10 µM
5	+	+	+	>10 µM
6	>10 µM	>10 µM	+	>10 µM
7	+++	+++	>10 µM	>10 µM
8	>10 µM	>10 µM	+	>10 µM
10	+++	>10	+	>10 µM
11	>10	+	+	>10 µM
12	+++	++	>10 µM	>10 µM
13	+	+	+	+
14	>10 µM	>10 µM	+	>10 µM
16	+++	+++	>10 µM	>10 µM
17	+++	++	+	>10 µM
19	+++	++	>10 µM	>10 µM
20	>10 µM	+	>10 µM	>10 µM
24	+++	+++	+	>10 µM
25	+++	++	+	+
26	+++	+	>10 µM	>10 µM
27	+++	+++	>10 µM	>10 µM

Exemplo No.	IC₅₀ da M- NFS-60	IC₅₀ de Kasumi-1	IC₅₀ de MV4- 11	IC₅₀ de THP- 1
28	++	+	+	>10 µM
30	+++	>10 µM	>10 µM	>10 µM
31	+++	+++	+	>10 µM
32	+++	++	+	>10 µM
33	+++	+++	+	>10 µM
35	+++	+++	+	>10 µM
36	>10 µM	++	+	>10 µM
37	+++	>10 µM	>10 µM	>10 µM
38	+++	++	+++	>10 µM
39	>10 µM	++	+	>10 µM
40	+++	>10 µM	>10 µM	>10 µM
41	>10 µM	+	+	>10 µM
42	+	+	+	>10 µM
43	++	++	+	>10 µM
44	+	+	+	>10 µM
45	+++	++	>10 µM	>10 µM
46	+	+	+	>10 µM
47	+	>10 µM	+	>10 µM
48	>10 µM	+	>10 µM	>10 µM

Exemplo No.	IC₅₀ da M- NFS-60	IC₅₀ de Kasumi-1	IC₅₀ de MV4- 11	IC₅₀ de THP- 1
49	+++	++	+	>10 µM
50	+++	++	>10 µM	>10 µM
51	>10 µM	++	>10 µM	>10 µM
52	++	++	+++	>10 µM
53	++	+	+++	>10 µM
54	+++	++	+	>10 µM
56	++	+	++	>10 µM
58	+++	+++	>10 µM	>10 µM
59	+++	++	+	+
60	+++	+	+	>10 µM
61	>10 µM	++	>10 µM	>10 µM
62	+++	+++	>10 µM	>10 µM
63	+	>10 µM	>10 µM	>10 µM
64	+++	++	+	>10 µM
65	+++	>10 µM	>10 µM	>10 µM
66	+++	+++	+	>10 µM
67	+++	+	+	+
68	+++	+++	+	>10 µM

Exemplo No.	IC₅₀ da M- NFS-60	IC₅₀ de Kasumi-1	IC₅₀ de MV4- 11	IC₅₀ de THP- 1
69	++	>10 µM	>10 µM	>10 µM
71	+++	+++	>10 µM	>10 µM
72	+++	+++	>10 µM	>10 µM
73	+++	+++	>10 µM	>10 µM
74	+++	++	+	>10 µM
75	+++	++	>10 µM	>10 µM
76	+++	+	+	>10 µM
77	++	+	+	+
78	+++	++	>10 µM	>10 µM
79	+++	++	+	>10 µM
80	+++	+++	+	+
81	+++	>10 µM	>10 µM	>10 µM
82	+++	+++	+	+
83	+++	+++	>10 µM	>10 µM
84	+++	++	+	+
85	+++	+++	+	+
86	+++	+	>10 µM	>10 µM
87	++	+	>10 µM	>10 µM
88	+++	++	+	>10 µM

Exemplo No.	IC₅₀ da M- NFS-60	IC₅₀ de Kasumi-1	IC₅₀ de MV4- 11	IC₅₀ de THP- 1
89	+++	+	+	+
90	+++	++	>10 µM	>10 µM
91	++	+	+	>10 µM
92	+	++	+	>10 µM
93	+++	+++	>10 µM	>10 µM
94	+++	++	>10 µM	>10 µM
95	+++	++	+	+
96	+++	>10 µM	+	>10 µM
97	+++	++	+	>10 µM
98	+++	+++	+	>10 µM
99	+++	>10 µM	>10 µM	>10 µM
100	+++	++	+	>10 µM
101	+++	+++	+	>10 µM
102	+++	+++	>10 µM	>10 µM
103	+++	+++	+	>10 µM
104	+	+	+	>10 µM
105	+++	++	+	>10 µM
106	++	+	>10 µM	>10 µM
107	+++	++	+	>10 µM

Exemplo No.	IC₅₀ da M- NFS-60	IC₅₀ de Kasumi-1	IC₅₀ de MV4- 11	IC₅₀ de THP- 1
108	+	>10 µM	>10 µM	>10 µM
109	+	+	>10 µM	>10 µM
110	+++	+	+	>10 µM
111	+++	++	+	>10 µM
112	+++	+++	+	>10 µM
113	+++	++	+	>10 µM
114	+	+	+	>10 µM
115	+++	+	+	>10 µM
116	+++	++	+	>10 µM
117	+++	+	+	>10 µM
118	+++	+	>10 µM	>10 µM
119	+	>10 µM	+	>10 µM
120	+++	+++	>10 µM	>10 µM
121	+	++	+	>10 µM
122	+	++	+	>10 µM
123	>10 µM	+	+	>10 µM
124	+++	++	+	+
125	+	+++	>10 µM	>10 µM
126	++	+++	+	>10 µM

Exemplo No.	IC ₅₀ da M- NFS-60	IC ₅₀ de Kasumi-1	IC ₅₀ de MV4- 11	IC ₅₀ de THP- 1
127	+	++	+	>10 µM
128	++	+	+	>10 µM
129	++	+	+	>10 µM
130	+++	++	+	>10 µM
131	+++	>10 µM	>10 µM	>10 µM
132	++	>10 µM	>10 µM	>10 µM
133	+++	++	>10 µM	>10 µM
134	+++	++	+	>10 µM
135	+++	+++	+	>10 µM
136	++	+	+	>10 µM
137	+++	++	+	>10 µM
138	+++	+++	+	>10 µM
139	+++	>10 µM	>10 µM	>10 µM
141	+++	+++	+	>10 µM
143	+++	>10 µM	+	>10 µM
144	+++	>10 µM	>10 µM	>10 µM
145	+++	++	+	>10 µM
146	+	+	+	>10 µM

3. Ensaio da fosfatase ácida resistente a tartarato de

osteoclastos

[00103] Uma diluição em série do composto de teste foi dispensada em uma placa de fundo transparente preto de 96 poços. O composto foi diluído pela adição de meio DMEM suplementado com 10% de soro bovino fetal caracterizado. O composto diluído foi transferido para uma placa de fundo transparente preto de 96 poços. Três mil precursores de osteoclastos (Lonza, Walkersville, MD) foram adicionados por poço em meio de crescimento contendo o ligante do receptor do ativador do fator nuclear kappa-beta (RANKL) e M-CSF. As placas foram incubadas durante 7 dias a 37 °C, 5% de CO₂ e 95% de umidade para possibilitar a diferenciação dos precursores do osteoclasto. No final do período de incubação, 50 µl de sobrenadante de cada poço foram transferidos para uma placa transparente de 96 poços. A atividade da fosfatase ácida resistente a tartarato nas amostras de sobrenadante foi determinada utilizando um kit de ensaio da fosfatase ácida (Sigma, St. Louis, MO). A absorvância foi medida a 550 nm com um leitor de placa. A leitura da reação de controle (células cultivadas em mistura de meio de crescimento completo) foi designada como 0% de inibição, e a leitura para as células cultivadas em meio sem RANKL como 100% de inibição. A atividade de inibição contra a diferenciação de osteoclastos para cada composto em tratamento a 1 mM em duplicata foi medida.

[00104] Os compostos de fórmula I que exibiram mais de 50% de atividade de inibição contra a diferenciação de osteoclastos no tratamento a 1 mM estão listados na tabela 5 seguinte.

Tabela 5. Inibição da diferenciação de osteoclastos

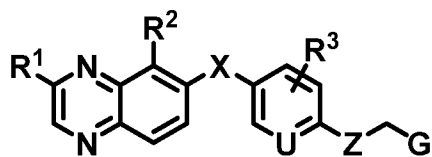
Composto com > 50% de atividade de inibição contra a diferenciação de osteoclastos (em tratamento a 1 μM)	Exemplos 7, 10, 12, 16, 17, 19, 24, 25, 26, 27, 28, 31, 32, 33, 35, 37, 38, 40, 45, 49, 50, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 60, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 120, 124, 125, 126, 127, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 141, 143, 144, 145
--	---

[00105] Algumas modalidades da invenção referem-se aos métodos para tratar uma doença relacionada à proteína quinase, tal como uma doença ou distúrbio mediado pela CSF-1R, FLT3, c-KIT e/ou PDGFR quinase, ou mediada por uma quinase mutante de CSF-1R, FLT3, c-KIT ou PDGFR. Um método de acordo com uma modalidade da invenção compreende administrar a um indivíduo que necessita disso uma quantidade eficaz de um composto da invenção.

[00106] Embora a invenção tenha sido descrita com relação a um número limitado de modalidades, as pessoas versadas na técnica, com o benefício desta revelação, compreenderão que outras modalidades podem ser concebidas que não se afastem do escopo da invenção, tal como é revelado na presente invenção. Por conseguinte, o escopo da invenção deve ser limitado apenas pelas reivindicações em anexo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** por de fórmula (I):



fórmula (I)

ou um estereoisômero, um tautômero, um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo,

em que:

X é selecionado do grupo consistindo em CR⁴R⁵, NR⁶, O e S;

Z é selecionado do grupo consistindo em -NR⁷- e -O-;

U é N ou CR⁸;

G é selecionado do grupo que consiste em arila, heteroarila, cicloalquila, heterociclo e alquino;

R¹ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, amino, hidroxila, alquila C₁-C₆, alquenila C₂-C₆, alquinila C₂-C₆, cicloalquila C₃-C₆, cicloalquenila C₅-C₆, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, cicloalquilamino C₃-C₆, alcóxi C₁-C₆, cicloalcóxi C₃-C₆, arila, uma heterociclila de 3 a 6 membros e uma heteroarila de 5 a 6 membros, em que o alquilamino, dialquilamino, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquilamino, cicloalcóxi, heterociclila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídos com halogênio, amino, hidroxila, ciano, nitro, acila, acilóxi, alquila C₁-C₄, hidroxialquila C₁-C₄, alcóxialquila C₁-C₄, aciloxialquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, cicloalquila C₃-C₆, uma heterociclila de 3 a 6 membros, arila e uma heteroarila de 5 a 6 membros;

R^2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, nitro, ciano, trifluormetila, alquilamino C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , ácido carboxílico, alquilcarbonila C_1-C_6 , alquenilcarbonila C_2-C_6 , alcoxicarbonila C_1-C_6 , aminocarbonila, alquilaminocarbonila C_1-C_6 e dialquilaminocarbonila C_1-C_6 ;

R^3 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, ciano, trifluormetila, alquila C_1-C_6 , alcoxila C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 e dialquilamino C_1-C_6 ;

R^4 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 e arila;

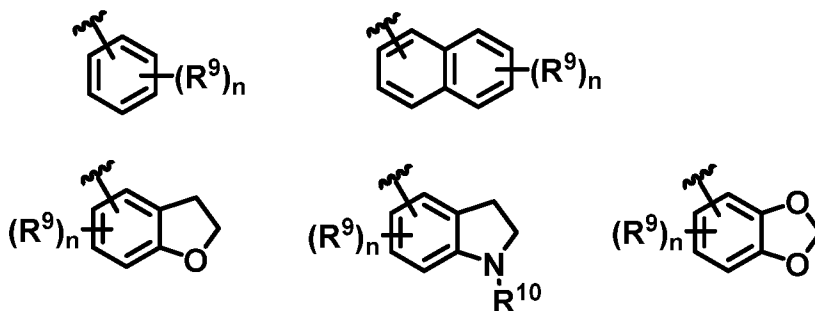
R^5 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, alquila C_1-C_6 e haloalquila C_1-C_6 ;

R^6 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila C_1-C_6 e haloalquila C_1-C_6 ;

R^7 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila C_1-C_6 e haloalquila C_1-C_6 ; e

R^8 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, hidroxila, amino, ciano, trifluormetila, alquila C_1-C_6 , alcoxila C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 e dialquilamino C_1-C_6 .

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



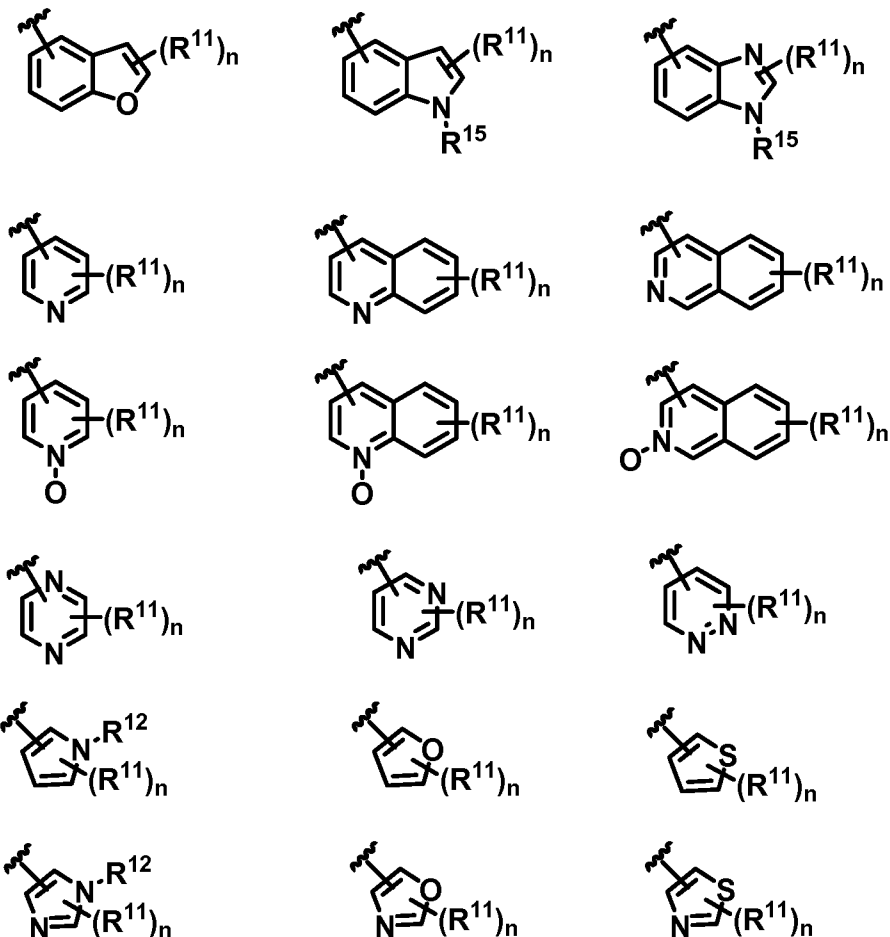
em que:

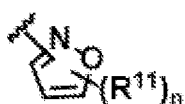
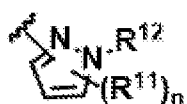
R^9 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, nitro, ciano, trifluormetila, trifluormetóxi, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 -alquila C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_6 -alquila C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquila C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , ácido carbóxico, carbonilalcóxi C_1-C_6 , carbonilalquilamino C_1-C_6 e carbonildialquilamino C_1-C_6 ;

R^{10} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila C_1-C_6 e haloalquila C_1-C_6 ; e

cada n é individualmente e independentemente 0, 1, 2 ou 3.

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





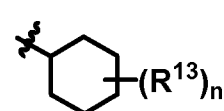
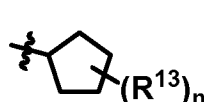
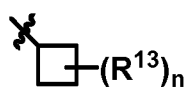
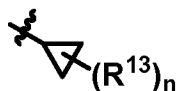
em que:

R^{11} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, nitro, ciano, trifluormetila, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_6 , cicloalquil C_3-C_6 -alquila C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquila C_1-C_6 , ácido carboxílico, carbonilalcóxi C_1-C_6 , carbonilalquilamino C_1-C_6 e carbonildialquilamino C_1-C_6 ;

R^{12} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila C_1-C_6 e haloalquila C_1-C_6 ; e

cada n é individualmente e independentemente 0, 1, 2 ou 3.

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

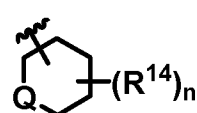
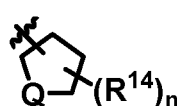
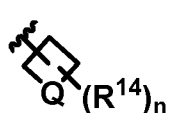
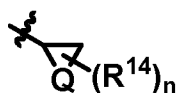


em que:

R^{13} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, nitro, ciano, trifluormetila, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , ácido carboxílico, alquilaminocarbonila C_1-C_6 e dialquilaminocarbonila C_1-C_6 ; e

cada n é individualmente e independentemente 0, 1, 2 ou 3.

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



em que:

R¹⁴ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, halogênio, nitro, ciano, trifluormetila, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, ácido carboxílico, alcoxycarbonila C₁-C₆, alquilaminocarbonila C₁-C₆ e dialquilaminocarbonila C₁-C₆;

Q é selecionado de NR¹⁵, O e S, em que R¹⁵ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila C₁-C₆ e haloalquila C₁-C₆; e

cada n é individualmente e independentemente 0, 1, 2 ou 3.

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



em que R¹⁶ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, deutério, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, heterociclila de 3 a 6 membros, heteroarila de 5 a 6 membros, alcoxycarbonila C₁-C₆, alquilaminocarbonila C₁-C₆ e dialquilaminocarbonila C₁-C₆.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é NH.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Z é -O-.

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

3-metoxi-6-((6-((6-(trifluormetil)piridin-3-

il)metil)amino)piridin-3-il)amino)quinoxalino-5-carbonitrila;

N⁵-(3-metoxiquinoxalin-6-il)-N²-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)metil)piridino-2,5-diamina;

3-metoxi-6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila;

3-metoxi-6-((6-((4-(trifluormetil)benzil)amino)piridin-3-il)amino)quinoxalino-5-carbonitrila;

3-metoxi-N-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)quinoxalin-6-amina;

3-metoxi-6-((6-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-3-il)amino)quinoxalino-5-carbonitrila;

3-(dimetilamino)-6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila;

3-metoxi-6-((3-metoxi-4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila;

3-metoxi-6-((6-((4-metoxibenzil)oxi)piridin-3-il)amino)quinoxalino-5-carbonitrila;

3-metoxi-6-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenoxi)quinoxalino-5-carbonitrila;

6-(3-metoxi-4-(4-metoxibenziloxi)fenilamino)-3-(metilamino)quinoxalino-5-carbonitrila;

3-(2-(dimetilamino)etoxi)-6-(3-metoxi-4-(4-metoxibenziloxi)fenilamino)-quinoxalino-5-carbonitrila;

3-metoxi-6-(3-metoxi-4-(4-metoxibenzilamino)fenilamino)quinoxalino-5-carbonitrila;

3-metoxi-6-(4-(4-metoxibenziloxi)fenilamino)quinoxalino-5-carbonitrila;

6-(3-metoxi-4-(4-metoxibenziloxi)fenilamino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

3-(isopropilamino)-6-(3-metoxi-4-(4-metoxibenziloxi) fenilamino) quinoxalino-5-carbonitrila;

6-(2-fluor-4-(4-metoxibenziloxi) fenilamino)-3-metoxiquinoxalino-5-carbonitrila;

3-(dimetilamino)-6-(3-metoxi-4-(4-metoxibenziloxi) fenoxi) quinoxalino-5-carbonitrila;

6-(4-(4-etoxibenziloxi)-3-metoxifenilamino)-3-metoxiquinoxalino-5-carbonitrila;

3-metoxi-6-(3-metoxi-4-(4-(trifluormetoxi) benziloxi) fenilamino) quinoxalino-5-carbonitrila;

6-(3-fluor-4-(4-metoxibenziloxi) fenilamino)-3-metoxiquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(4-(benziloxi)-3-metoxifenilamino)-3-metoxiquinoxalino-5-carbonitrila;

N-(3-metoxi-4-(4-metoxibenziloxi) fenil)-3-morfolinoquinoxalino-6-amina;

N⁷-(3-metoxi-4-(4-metoxibenziloxi) fenil)-N²-metilquinoxalino-2,7-diamina;

3-metoxi-6-(3-metoxi-4-(4-metoxibenziloxi) fenoxi) quinoxalino-5-carbonitrila;

6-(3-metoxi-4-(4-metoxibenziloxi) fenoxi)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(4-(4-clorobenziloxi)-3-metoxifenoxi)-3-metoxiquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(4-(4-isopropilbenzilamino)-3-metoxifenilamino)-3-metoxiquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(3-etóxi-4-(4-metoxibenziloxi) fenoxi)-3-metoxiquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(3-metoxi-4-(4-metoxibenziloxi) fenilamino)-3-(4-metilpiperazin-1-il) quinoxalino-5-carbonitrila

6-(3-metoxi-4-(4-(trifluormetoxi)benziloxi)fenilamino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(4-(4-etilbenziloxi)-3-metoxifenilamino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(4-(4-fluorbenziloxi)-3-metoxifenilamino)-3-metoxiquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(4-(4-etoxibenziloxi)-3-metoxifenilamino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-metoxifenilamino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(5-metoxi-6-(4-metoxibenziloxi)piridin-3-ilamino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(4-(4-metoxibenziloxi)fenilamino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(3-metoxi-4-(4-metoxibenzilamino)fenilamino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(4-(4-fluorbenziloxi)-3-metoxifenilamino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(3-metoxi-4-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)fenilamino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(3-metoxi-4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenilamino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(3-metoxi-4-(piridin-3-ilmetoxi)fenilamino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(4-(ciclopentilmetoxi)-3-metoxifenilamino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(4-((2,3-diidrobenzofuran-5-il)metoxi)-3-metoxifenilamino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(3-metoxi-4-(piridin-4-ilmetoxi)fenilamino)-3-

morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(3-etóxi-4-(piridin-4-ilmetoxi)fenilamino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(3-metoxi-4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)fenilamino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila;

6-(4-(4-clorobenziloxi)-3-metoxifenilamino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)fenilamino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila;

6-(3-metoxi-4-(pirazin-2-ilmetoxi)fenilamino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(6-(4-metoxibenziloxi)piridin-3-ilamino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(2-fluor-4-(4-metoxibenziloxi)fenilamino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(3-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)fenilamino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila;

6-(3-metoxi-4-((1-metila-1H-imidazol-5-il)metoxi)fenilamino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila;

6-(3-fluor-4-(4-metoxibenziloxi)fenilamino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(3-metoxi-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(4-(3,4-dimetoxibenziloxi)-3-metoxifenilamino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-(3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)fenilamino)-3-(piperazin-1-il)quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)(metil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)fenil)

amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)-3-(pirrolidin-1-il)quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-cloro-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-((4-cianobenzil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-((3-cianobenzil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)-3-(piperazin-1-il)quinoxalino-5-carbonitrila;

Acetato de 1-(8-ciano-7-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il) piperidin-4-ila;

6-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)-3-(4-metilpiperidin-1-il)quinoxalino-5-carbonitrila;

3-(1H-imidazol-1-il)-6-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila;

Acetato de (1-(8-ciano-7-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il) piperidin-4-il)metila;

3-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

Acetato de 2-(4-(8-ciano-7-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)piperazin-1-il)etila;

3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-6-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)quinoxalino-5-

carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)-3-((2-morfolinoetil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila;

3-((1-benzilpiperidin-4-il)amino)-6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-((3-cianobenzil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-3-(4-metilpiperazin-1-il)quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)-3-(pirrolidin-1-il)quinoxalino-5-carbonitrila;

3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila;

3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-6-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila;

3-(azetidin-1-il)-6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-((3-cianobenzil)oxi)-3-metoxifenil)amino)-3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)quinoxalino-5-carbonitrila;

3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-6-((4-((3-fluor-4-metoxibenzil)oxi)-3-metoxifenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila;

3-(azetidin-1-il)-6-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila;

3-(azetidin-1-il)-6-((4-((3-cianobenzil)oxi)-3-metoxifenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-(benziloxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-6-((4-((3-

fluorbenzil) oxi)-3-metoxifenil) amino) quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil) oxi) fenil) amino)-3-(piperazin-1-il) quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-((3-fluorbenzil) oxi)-3-metoxifenil) amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi) fenil) amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-((3-fluor-4-metoxibenzil) oxi)-3-metoxifenil) amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-((2-fluor-4-metoxibenzil) oxi)-3-metoxifenil) amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il) metoxi) fenil) amino)-3-(4-metil-piperazin-1-il) quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-((3-ciano-4-metoxibenzil) oxi)-3-metoxifenil) amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il) metoxi) fenil) amino)-3-(4-(2-metoxietil) piperazin-1-il) quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-((6-propilpiridin-3-il) metoxi) fenil) amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-((3,4-difluorbenzil) oxi)-3-metoxifenil) amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il) metoxi) fenil) amino)-3-(4-(2-metoxietil) piperazin-1-il) quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-((6-etilpiridin-3-il) metoxi)-3-metoxifenil) amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il) metoxi) fenil)

amino)-3-(4-morfolino-piperidin-1-il)quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-((6-isopropilpiridin-3-il)metoxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-((6-(dimetilamino)piridin-3-il)metoxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-((1-metila-1H-pirazol-4-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila;

N-(3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)-3-(prop-1-en-2-il)quinoxalin-6-amina;

6-((3-metoxi-4-((6-(metoximetil)piridin-3-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)-3-(prop-1-en-2-il)quinoxalino-5-carbonitrila;

3-isopropil-6-((3-metoxi-4-((4-metoxibenzil)oxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-((6-(fluormetil)piridin-3-il)metoxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-((6-(difluormetil)piridin-3-il)metoxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-((6-etoxipiridin-3-il)metoxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila;

3-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-6-((3-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)-3-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-((6-((dimetilamino)metil)piridin-3-il)metoxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-((1-etil-1H-pirazol-4-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-((1-propil-1H-pirazol-4-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila;

3-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila;

3-isopropóxi-6-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-((6-ciclopropilpiridin-3-il)metoxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-(furan-3-ilmetoxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-(furan-2-ilmetoxi)-3-metoxifenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-((tetraidrofuran-2-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-((5-metiltiofen-2-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-((5-(metoximetil)piridin-2-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-(tiofen-3-ilmetoxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-(tiofen-2-ilmetoxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-((2-metilpirimidin-5-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)fenil)(metil)amino)-3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-((6-ciclopropilpiridin-3-il)metoxi)-3-

metoxifenil) (metil) amino) -3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-((1-(2-fluoretil)-1H-pirazol-4-il)metoxi)-3-metoxifenil) amino) -3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-((5-metoxipiridin-2-il)metoxi) fenil) amino) -3-morfolino-quinoxalino-5-carbonitrila;

3-(dimetilamino)-6-((3-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metoxi) fenil) amino) quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)metoxi)-3-metoxifenil) amino) -3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-((3-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metoxi) fenil) amino) -3-morfolinoquinoxalino-5-carboxamida;

3-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-6-((3-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metoxi) fenil) amino) quinoxalino-5-carbonitrila;

3-(dimetilamino)-6-((3-metoxi-4-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi) fenil) amino) quinoxalino-5-carbonitrila;

3-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)-6-((3-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metoxi) fenil) amino) quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-((3-ciano-4-metoxibenzil)oxi)-3-metoxifenil) amino) -3-(dimetilamino) quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-((3-ciano-4-metoxibenzil)oxi)-3-metoxifenil) amino) -3-metoxiquinoxalino-5-carbonitrila;

6-((4-((1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)metoxi)-3-metoxifenil) amino) -3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

3-morfolino-6-((6-((4-(trifluormetil)benzil) amino) piridin-3-il) amino) quinoxalino-5-carbonitrila;

6-((5-metoxi-6-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)piridin-3-il) amino) -3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

6-((5-metoxi-6-((6-metoxipiridin-3-il)metoxi)piridin-3-il)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila;

3-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-6-((3-metoxi-4-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)fenil)amino)quinoxalino-5-carbonitrila; ou

6-((3-metoxi-4-((6-metil-1-(λ^1 -oxidaneil)-1 λ^4 -piridin-3-il)metoxi)fenil)amino)-3-morfolinoquinoxalino-5-carbonitrila.

10. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender o composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, um estereoisômero do mesmo, ou um pró-fármaco do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

11. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADA** pelo fato de ser para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio mediado por CSF-1R, FLT3, c-KIT e/ou PDGFR quinase, ou mediado por uma quinase mutante de CSF-1R, FLT3, c-KIT ou PDGFR.

12. Método para tratar uma doença ou distúrbio mediado por CSF-1R, FLT3, c-KIT e/ou PDGFR-quinase, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender administrar a um indivíduo que necessita disso uma quantidade terapeuticamente eficaz da composição farmacêutica conforme definida na reivindicação 10.

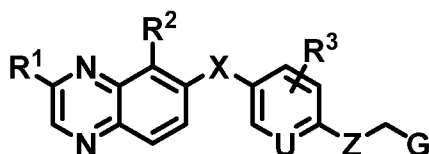
13. Método, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou distúrbio é um câncer.

14. Método, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o câncer é selecionado do

grupo consistindo em mieloma múltiplo, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crônica (CML), câncer de próstata, câncer de mama, câncer de ovário, melanoma, glioblastoma multiforme, tumor de células gigantes do osso, cânceres de pulmão de células não pequenas, tumor de células gigantes de bainha de tendão, metástase de tumores para outros tecidos, mielofibrose, sinovite vilonodular pigmentada e tumor estromal gastrointestinal.

RESUMO**COMPOSTOS DE QUINOXALINA COMO INIBIDORES DO RECEPTOR DA
TIROSINA QUINASE DO TIPO III**

A invenção refere-se a um composto capaz de inibir quinases para os tratamentos de doenças ou distúrbios mediados por tais quinases, que possui uma estrutura de fórmula (I):



fórmula (I)

ou um estereoisômero, um tautômero e um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. O composto pode ser usado nos tratamentos de doenças ou condições mediadas por CSF-1R, c-KIT, FLT3 ou PDGFR quinases. Tais doenças ou condições podem incluir cânceres, doenças autoimunes e doenças de reabsorção óssea.