



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

(21) PI 0913031-4 A2



* B R P I 0 9 1 3 0 3 1 A 2 *

(22) Data do Depósito: 20/05/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 26/11/2019

(54) Título: DERIVADOS DE QUINOLINA E QUINOXALINAS COMO INIBIDORES DE PROTEÍNA TIROSINA QUINASE, SEUS USOS E PROCESSO DE FABRICAÇÃO, BEM COMO COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E COMBINAÇÃO QUE OS COMPREENDE

(51) Int. Cl.: C07D 215/48; C07D 241/44; C07D 403/12; C07D 403/14; A61K 31/4709; (...).

(30) Prioridade Unionista: 23/05/2008 EP 08156846.1.

(71) Depositante(es): NOVARTIS AG.

(72) Inventor(es): PASCAL FURET; DIANA GRAUS PORTA; VITO GUAGNANO.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009056154 de 20/05/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/141386 de 26/11/2009

(85) Data da Fase Nacional: 22/11/2010

(57) Resumo: DERIVADOS DE QUINOLINA E QUINOXALINAS COMO INIBIDORES DE PROTEÍNA TIROSINA QUINASE A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I) em que os substituintes são como definidos na especificação, na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster, N-óxido dos mesmos; processos para a preparação dos mesmos; a produtos farma-cêuticos contendo tais compostos, em particular para o uso em uma ou mais doenças mediadas por proteína tirosina quinase.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS
DE QUINOLINA E QUINOXALINAS COMO INIBIDORES DE PROTEÍNA
TIROSINA QUINASE, SEUS USOS E PROCESSO DE FABRICAÇÃO,
BEM COMO COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E COMBINAÇÃO QUE
5 OS COMPREENDE".

A presente invenção refere-se a derivados de quinolina/quinoxalina-carboxamida da fórmula (I) fornecida abaixo (incluindo seus sais, solvatos, ésteres, N-óxidos); processos para a preparação dos mesmos; composições farmacêuticas compreendendo um composto da fórmula 10 (I), opcionalmente na presença de um parceiro de combinação; a aplicação de um composto de fórmula (I) em um processo para o tratamento do corpo humano ou animal, (em particular com referência a uma doença proliferativa); o uso de um composto de fórmula (I) para fabricação de um medicamento para o tratamento de tais doenças.

15 Proteínas quinases (PKs) são enzimas que catalizam a fosforilação de resíduos de serina, treonina ou tirosina específicos em proteínas celulares. Estas modificações pós-translacionais de proteínas de substrato agem como interruptor molecular regulando a proliferação, ativação e/ou diferenciação celular. Atividade de PK aberrante ou excessiva foi observada em muitos estados 20 de doença incluindo distúrbios proliferativos benignos e malignos. Em muitos casos, foi possível tratar doenças *in vitro* e em muitos casos *in vivo*, tal como distúrbios proliferativos, fazendo-se uso de inibidores de PK. As quinases incluem-se largamente em dois grupos, aqueles específicos para fosforilação de serina e treonina, e aqueles específicos para fosforilação de tirosina. Além disso, 25 algumas quinases, referidas como quinases de "especificidade dual", são capazes de fosforilar resíduos de tirosina bem como serina/treonina.

WO nº 2006/000420 (em particular p.1-8) descreve detalhes sobre PKs, seu modo de ação e relação a distúrbios ou condições a serem tratados. Este documento também descreve heteroaril aril ureias, úteis para o 30 tratamento de doenças dependentes de proteína quinase. Além disso, WO nº 03/023004 e WO nº 02/102972 descrevem distúrbios resultando de mutações de FGFR3. Além disso, WO nº 05/118580 genericamente descreve derivados de quinolina úteis como inibidores de HIV. Nestes documentos e

as referências citadas a esse respeito, onde proteínas quinases estão envolvidas, a modulação de uma atividade aberrante (especialmente a inibição de uma atividade de uma tal quinase) pode ser esperada razoavelmente ser útil nas doenças mencionadas neste documento.

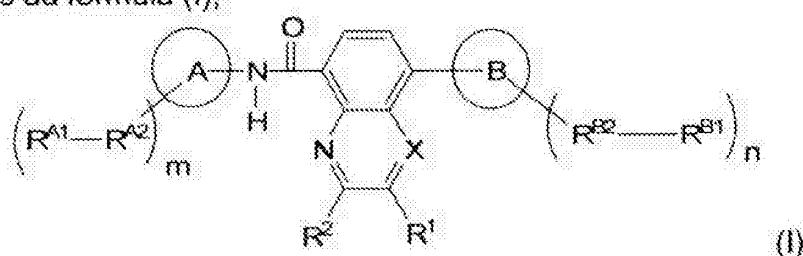
5 Embora consideradas ativas, as moléculas descritas nos documentos referenciados acima; elas mostram certas desvantagens. Existe desse modo uma necessidade inadequada para moléculas melhoradas (por exemplo, altamente afins e/ou seletivas) capazes de bloquear a atividade de proteína tirosina quinase receptora constitutiva aberrante, em particular atividade de FGFR, desse modo dirigindo-se às manifestações clínicas associadas às mutações mencionadas acima, e modulando várias funções biológicas. Em vista do grande número de inibidores de proteína quinase e a multidão de doenças proliferativas e outras relacionadas a PK, existe uma necessidade sempre existente de fornecer novas classes de compostos que são úteis como inibidores de PK e desse modo no tratamento destas doenças relacionadas a Proteína Tirosina Quinase (PTK). Novas classes de compostos de inibição de PK farmaceuticamente vantajosos são particularmente requeridas.

10

15

20

Desse modo, em um primeiro aspecto, a invenção refere-se a compostos da fórmula (I),



em que

X representa N ou CH;

R¹ representa

hidrogênio,

halogênio,

alquila,

25 alquila substituída com heterocicilia saturada que é não substituída ou substituída por alquila,

amino,

amino monossubstituído em que o substituinte é selecionado do grupo consistindo em alquila, aminoalquila, alquilaminoalquila, dialquilaminoalquila,

5 amino dissubstituído em que os substituintes são selecionados do grupo consistindo em alquila, aminoalquila, alquilaminoalquila, dialquilaminoalquila,

alcóxi,

10 alcóxi substituído em que os substituintes são selecionados do grupo consistindo em halo e alcóxi;

R^2 representa

hidrogênio,

halogênio,

alquila,

15 alquila substituída com heterociclila saturada que é não substituída ou substituída por alquila;

amino,

amino monossubstituído em que o substituinte é selecionado do grupo consistindo em alquila, aminoalquila, alquilaminoalquila, dialquilaminoalquila,

20 amino dissubstituído em que os substituintes são selecionados do grupo consistindo em alquila, aminoalquila, alquilaminoalquila, dialquilaminoalquila,

alcóxi,

25 alcóxi substituído em que os substituintes são selecionados do grupo consistindo em halo e alcóxi;

A representa arila ou heteroarila;

B representa arila ou heteroarila;

30 R^{A1} representa hidrogênio ou um substituinte diferente de hidrogênio;

R^{A2} representa uma ligação direta ou uma alcanodiila;

R^{B1} representa hidrogênio ou um substituinte diferente de hidrogênio;

gênio;

R^{82} representa uma ligação direta ou aminocarbonila;
 m representa um número inteiro selecionado de 0 a 3;
 n representa um número inteiro selecionado de 0 a 5;
 ou um sal, solvato, éster, N-óxido do mesmo.

A invenção pode ser mais completamente apreciada por referência à seguinte descrição, incluindo o seguinte glossário de termos e os exemplos concluintes. Como usados aqui, os termos "incluindo", "contendo" e "compreendendo" são usados aqui em seu sentido não limitante, amplo.

Qualquer fórmula fornecida aqui é pretendida representar compostos tendo estruturas representadas pela fórmula estrutural bem como certas variações ou formas. Em particular, compostos de qualquer fórmula fornecida aqui podem ter centros assimétricos e portanto existir em diferentes formas enantioméricas. Se pelo menos um átomo de carbono assimétrico estiver presente em um composto da fórmula (I), um tal composto pode existir em forma óticamente ativa ou na forma de uma mistura de isômeros ópticos, por exemplo na forma de uma mistura racêmica. Todos isômeros ópticos e suas misturas, incluindo as misturas racêmicas, são parte da presente invenção. Desse modo, qualquer determinada fórmula fornecida aqui é pretendida representar um racemato, uma ou mais formas enantioméricas, uma ou mais formas diastereoméricas, e misturas dos mesmos. Além disso, certas estruturas podem existir como isômeros geométricos (isto é isômeros cis e trans), como tautômeros, ou como atropisômeros. Adicionalmente, qualquer fórmula fornecida aqui é pretendida representar hidratos, solvatos, e polimorfos de tais compostos, e misturas dos mesmos.

Qualquer fórmula fornecida aqui é também pretendida representar formas não rotuladas bem como formas isotopicamente rotuladas dos compostos. Compostos isotopicamente rotulados têm estruturas representadas pelas fórmulas fornecidas aqui exceto que um ou mais átomos são substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa selecionado. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados em compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio,

fósforo, flúor, e cloro, tal como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. Vários compostos isotopicamente rotulados da presente invenção, por exemplo, aqueles em que isótopos radioativos tais como ^2H , ^{13}C , e ^{14}C são incorporados. Tais compostos isotopicamente rotulados são úteis em estudos metabólicos (preferivelmente com ^{14}C), estudos cinéticos de reação (com, por exemplo, ^2H ou ^3H), técnicas de detecção ou imageamento tal como tomografia de emissão de pósitron (PET) ou tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT) incluindo ensaios de distribuição ao tecido de fármaco ou substrato, ou em tratamento radioativo de pacientes. Em particular, um ^{18}F ou composto rotulado pode ser particularmente preferido para estudos de PET ou SPECT. Além disso, substituição com isótopos mais pesados tal como deutério (isto é, ^2H) pode fornecer certas vantagens terapêuticas resultando de maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia-vida *in vivo* aumentada ou necessidades de dosegem reduzidas. Compostos isotopicamente rotulados desta invenção e profármacos dos mesmos podem geralmente ser preparados realizando-se os procedimentos descritos nos esquemas ou nos exemplos e preparações descritas abaixo por substituição de um reagente isotopicamente rotulado facilmente disponível por um reagente não isotopicamente rotulado.

Quando referindo-se a qualquer fórmula fornecida aqui, a seleção de uma porção particular de uma lista de possíveis espécies para uma variável especificada não é pretendida definir a porção para a variável que aparece em outro lugar. Em outros trabalhos, onde uma variável aparece mais do que uma vez, a escolha das espécies de uma lista especificada é independente da escolha das espécies para a mesma variável em outro lugar na fórmula (onde uma ou mais até todas as expressões mais gerais em modalidades caracterizadas como preferidas acima ou abaixo podem ser substituídas com uma definição mais específica, desse modo levando a uma modalidade mais preferida da invenção, respectivamente).

Nem é preciso dizer que substituintes estão apenas em posições onde eles são quimicamente possíveis, a pessoa versada na técnica sendo capaz de decidir (experimentalmente ou teoricamente) sem esforço inapro-

priado quais substituições são possíveis e quais não são. Por exemplo, grupos amino ou hidróxi com hidrogênio livre podem ser instáveis se ligados a átomos de carbono com ligações insaturadas (por exemplo, olefínicas). Adicionalmente, evidente será entendido que os substituintes como listados acima podem por si próprios serem substituídos por qualquer substituinte, sujeito à restrição anteriormente mencionada às substituições apropriadas como reconhecido pelo homem versado.

Onde a forma plural (por exemplo, compostos, sais) é usada, esta inclui o singular (por exemplo, um único composto, um único sal). "Um composto" não exclui que (por exemplo, na formulação farmacêutica) mais do que um composto da fórmula (I) (ou um sal do mesmo) está presente.

O sal de adição de ácido de compostos de fórmula (I) é preferivelmente sais farmaceuticamente aceitáveis. Tais sais são conhecidos no campo.

As seguintes definições gerais devem aplicar-se nesta especificação, a menos que de outra maneira especificado:

Halogênio (ou halo) denota flúor, bromo, cloro ou iodo, em particular flúor, cloro. Grupos e porções substituídos por halogênio, tal como alquila substituída por halogênio (halogenoalquila) podem ser mono-, poli- ou per-halogenados.

Heteroátomos são átomos diferentes de carbono e hidrogênio, preferivelmente nitrogênio (N), oxigênio (O) ou enxofre (S).

O prefixo "inferior" ou "C₁-C₇" denota um radical tendo até e incluindo um máximo de 7, especialmente até e incluindo um máximo de 4 átomos de carbono, os radicais em questão sendo lineares ou ramificados com única ou múltiplas ramificações.

"Alquila" refere-se a um grupo alquila de cadeia linear ou cadeia ramificada, preferivelmente representa uma C₁₋₁₂alquila de cadeia linear ou cadeia ramificada, particularmente preferivelmente representa uma C₁₋₇alquila de cadeia linear ou cadeia ramificada; por exemplo, metila, etila, n- ou iso-propila, n-, iso-, sec- ou terc-butila, n-pentila, n-hexila, n-heptila, n-octila, n-nonila, n-decila, n-undecila, n-dodecila, com particular preferência

dada a metila, etila, n-propila, iso-propila e n-butila e iso-butila. Alquila pode ser não substituída ou substituída. Substituintes exemplares incluem, porém não são limitados a hidroxila, alcóxi, halogênio e amino. Um exemplo de uma alquila substituída é trifluormetila. Cicloalquila pode também ser um substituinte para alquila. Um exemplo de um tal caso é a porção (alquil)-ciclopropila ou alcanodi-il-ciclopropila, por exemplo -CH₂-ciclopropila. C₁-C₇-alquila é preferivelmente alquila com de 1 até e incluindo 7, preferivelmente de 1 a e incluindo 4, e é linear ou ramificada; preferivelmente, alquila inferior é butila, tal como n-butila, sec-butila, isobutila, terc-butila, propila, tal como n-propila ou isopropila, etila ou preferivelmente metila.

Cada parte alquila de outros grupos como "alcóxi", "alcoxialquila", "alcoxicarbonila", "alcoxicarbonilalquila", "alquilsulfonila", "alquilsulfinila", "alquilamino", "halogenoalquila" deve ter o mesmo significado como descrito na definição mencionada acima de "alquila".

"Alcanodi-ila" refere-se a um grupo alcanodi-ila de cadeia linear ou cadeia ramificada. Preferivelmente representa uma C₁₋₁₂ alcanodi-ila de cadeia linear ou cadeia ramificada, particularmente preferivelmente representa uma C₁₋₆ alcanodi-ila de cadeia linear ou cadeia ramificada; por exemplo, metandi-ila (-CH₂-), 1,2-etanodi-ila (-CH₂-CH₂-), 1,1-etanodi-ila ((-CH(CH₃)-), 1,1-, 1,2-, 1,3-propanodi-ila e 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-butanodi-ila, com particular preferência dada a metandi-ila, 1,1-etanodi-ila, 1,2-etanodi-ila, 1,3-propanodi-ila, 1,4-butanodi-ila. Alcanodi-ila pode ser substituída ou não substituída como definido para alquila, preferivelmente não substituída.

"Cicloalquila" refere-se a um monocíclico, policíclico fundido, ou espiro policíclico, carbociclo, saturado ou parcialmente saturado tendo de 3 a 12 átomos de anel por carbociclo. Exemplos ilustrativos de grupos cicloalquila incluem as seguintes porções: ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e cicloexila. Cicloalquila pode ser não substituída ou substituída; substituintes exemplares são fornecidos na definição para alquila.

"Arila" refere-se a um sistema de anel homocíclico aromático com 6 ou mais átomos de carbono; arila é preferivelmente uma porção aromática com 6 a 14 átomos de anel de carbono, mais preferivelmente com 6 a

10 átomos de anel de carbono, tal como fenila ou naftila, preferivelmente fenila. Arila pode ser não substituída ou substituída por um ou mais, preferivelmente até três, mas preferivelmente até dois substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em heterocicliia não substituída ou substituída como descrito abaixo, especialmente pirrolidinila, tal como pirrolidino, oxopirrolidinila, tal como oxopirrolidino, C₁-C₇-alquil-pirrolidinila, 2,5-di-(C₁-C₇-alquil)pirrolidinila, tal como 2,5-di-(C₁-C₇-alquil)-pirrolidino, tetra-hidrofuranila, tiofenila, C₁-C₇-alquiltriazolidinila, piridinila, C₁-C₇-alquiltriazolidinila, piperidino, piperidino substituído por amino ou N-mono- ou 10 N,N-di-(alquila inferior, fenila, C₁-C₇-alcanoila e/ou fenil-alquila inferior)-amino, piperidinila não substituída ou substituída por N-alquila inferior ligada por meio de um átomo de carbono de anel, piperazino, alquiltriazinino inferior, morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino ou S,S-dioxotiomorfolino; C₁-C₇-alquila, amino-C₁-C₇-alquila, N-C₁-C₇-alcanoilamino-C₁-C₇-alquila, N-C₁-15 C₇-alcanossulfonil-amino-C₁-C₇-alquila, carbamoil-C₁-C₇-alquila, [N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquila)-carbamoi]-C₁-C₇-alquila, C₁-C₇-alcanossulfonil-C₁-C₇-alquila, C₁-C₇-alcanossulfonil-C₁-C₇-alquila, fenila, naftila, mono- a tri-[C₁-C₇-alquila, halo e/ou ciano]-fenila ou mono- a tri-[C₁-C₇-alquila, halo e/ou ciano]-naftila; C₃-C₈-cicloalquila, mono- a tri-[C₁-C₇-alquila e/ou hidróxi]-C₃-C₈-cicloalquila; halo, hidróxi, alcóxi inferior, inferior-alcóxi-alcóxi inferior, (inferior-alcóxi)-alcóxi inferior-alcóxi inferior, halo-C₁-C₇-alcóxi, fenóxi, naftilóxi, fenil- ou naftil-alcóxi inferior; amino-C₁-C₇-alcóxi, inferior-alcanoilóxi, benzoilóxi, naftoiloíxi, formila (CHO), amino, N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquila)-amino, C₁-C₇-alcanoilamino, C₁-C₇-alcanossulfonilamino, carbóxi, alcóxi carbonila inferior, por exemplo; fenil- ou naftil-alcoxicarbonila inferior, tal como benziloxi-carbonila; C₁-C₇-alcanoila, tal como acetila, benzoila, naftoila, carbamoila, carbamoila N-mono- ou N,N-dissubstituída, tal como carbamoila N-mono- ou N,N-di-substituída em que os substituintes são selecionados de alquila inferior, (inferior-alcóxi)-alquila inferior e hidróxi-alquila inferior; amidino, guanidino, ureido, mercapto, alquilitio inferior, fenil- ou naftilitio, fenil- ou naftil-alquilitio inferior, alquil-fenilitio inferior, alquil-naftilitio inferior, halogeno-alquilmercapto inferior, sulfo (-SO₃H), alcanossulfonila inferior, fenil- ou naftil-

sulfonila, fenil- ou naftil-alquilsulfonila inferior, alquilfenilsulfonila, halogeno-alquilsulfonila inferior, tal como trifluormetanossulfonila; sulfonamido, benzossulfonamido, azido, azido-C₁-C₇-alquila, especialmente azidometila, C₁-C₇-alcanossulfonila, sulfamoila, N-mono- ou N,N-di-(C₁-C₇-alquil)-sulfamoila,

5 morfolinossulfonila, tiomorfolinossulfonila, ciano e nitro; onde cada fenila ou naftila (também em fenóxi ou naftóxi) mencionada acima como substituinte ou parte de um substituinte de alquila substituída (ou também de arila substituída, heterociclica etc. mencionada aqui) é propriamente dita não substituída ou substituída por um ou mais, por exemplo até três, preferivelmente 1 ou 2, substituintes independentemente selecionados de halo, halo-alquila inferior, tal como trifluormetila, hidróxi, alcóxi inferior, azido, amino, N-mono- ou N,N-di-(alquila inferior e/ou C₁-C₇-alcanoil)-amino, nitro, carbóxi, inferior-alcoxicarbonila, carbamoila, ciano e/ou sulfamoila.

"Heterociclila" refere-se a um radical heterocíclico que é insaturado (= transportando o maior número possível de ligações duplas conjugadas no(s) anel(éis)), saturado ou parcialmente saturado e é preferivelmente um anel monocíclico ou em um aspecto mais amplo da invenção bicíclico, tricíclico ou espirocíclico; e tem 3 a 24, mais preferivelmente 4 a 16, mais preferivelmente 5 a 10 e mais preferivelmente 5 ou 6 átomos de anel; o anel de ligação preferivelmente tendo 4 a 12, especialmente 5 a 7 átomos de anel. O radical heterocíclico (heterociclila) pode ser não substituído ou substituído por um ou mais, especialmente 1 a 3, substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo nos substituintes definidos acima para alquila substituída e / ou de um ou mais dos seguintes substituintes: oxo (=O), tio (=S), imino (=NH), imino-alquila inferior. Além disso, heterociclila é especialmente um radical heterociclila selecionado do grupo consistindo em oxiranila, azetidina, azirinila, aziridinila, 1,2-oxatiolanila, tienila (= tiifenila), furanila, tetra-hidrofuranila, piranila, tiopiranila, tian trenila, ísobenzofuranila, benzofuranila, cromenila, 2H-pirrolila, pirrolila, pirrolinila, pirrolidinila, imidazolila, imidazolidinila, benzimidazolila, pirazolila, pirazinila, pirazolidinila, tiazolila, isotiazolila, ditiazolila, oxazolila, isoxazolila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piperidinila, piperazinila, piridazinila, morfolinila, tiomorfolinila, (S-oxo ou

S,S-dioxo)-tiomorfolinila, indolizinila, azepanila, diazepanila, especialmente 1,4-diazepanila, isoindolila, 3H-indolila, indolila, benzimidazolila, cumarila, indazolila, triazolila, tetrazolila, purinila, 4H-quinolizinila, isoquinolila, quinolina, tetra-hidroquinolila, tetra-hidroisoquinolila, decaidroquinolila, octaidroisoquinolila, benzofuranila, dibenzofuranila, benzotiofenila, dibenzotiofenila, fta-
 5 lazinila, naftiridinila, quinoxalila, quinazolinila, quinazolinila, cinolinila, pteridinila, carbazolila, beta-carbolinila, fenantridinila, acridinila, perimidinila, fenantrolinila, furazanila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, cromenila, isocromanila, cromanila, benzo[1,3]dioxol-5-ila e 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila,
 10 cada destes radicais sendo não substituído ou substituído por um ou mais, preferivelmente até três, substituintes selecionados daqueles mencionados acima para arila substituída e/ou de um ou mais dos seguintes substituintes: oxo (=O), tio (=S), imino (=NH), imino-alquila inferior.

"Heteroarila" refere-se a um subgrupo específico de heterociclica, isto é, tais grupos heterocíclicos insaturados que são também aromáticos. Tal heteroarila pode ser substituída com substituintes como identificado acima para heterociclica. Além disso, heteroarila pode ser uma porção carregada, tal como em piridina-N-óxido. Devido ao tautomerismo, por exemplo, ceto-enol-tautomerismo, heteroarila pode também ser representada como uma heterociclica parcialmente insaturada (por exemplo, 2-hidroxipiridina). Por exemplo, heteroarila inclui piridila, pirimidinila, piridazinila, 1,3,5-triazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, quinolinila, isoquinolinila, quinoxalinila, acridinila, purinila, pteridinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, indolila, indazolila, benzopiranila, benzotopiranila, benzo[1,3]dioxol, benzo-imidazolila, tetrazolila, furanila, benzofuranila, oxazolila, isoxazolila, tienila, tiazolila, isotiazolila, etc.

"Arilalquila" refere-se a um grupo arila ligado à molécula por meio de um grupo alquila, tal como um grupo metila ou etila, preferivelmente fenetila ou benzila, em particular benzila. Similarmente, cicloalquilalquila e heterociclica representam um grupo cicloalquila ligado à molécula por meio de um grupo alquila ou um grupo heterociclica ligado à molécula por meio de um grupo alquila. Em cada exemplo, arila, heterociclica, cicloalquila e alquila

podem ser substituídas como definido acima.

"Tratamento" inclui tratamento profilático (preventivo) e terapêutico bem como o atraso de progressão de uma doença ou distúrbio.

"Doenças mediadas por FGFR quinase" (especialmente doenças mediadas por FGFR3 quinase) são tais doenças, distúrbios ou condições (coletivamente "doenças") que respondem de uma maneira benéfica, por exemplo, melhora de um ou mais sintomas, atraso do início de uma doença, até cura temporária ou completa de uma doença, à inibição de uma proteína tirosina quinase, especialmente inibição de uma FGFR (tal como FGFR3) quinase. Entre as doenças a serem tratadas por inibição de FGFR, especialmente doenças proliferativas tais como doenças de câncer, tumores sólidos como câncer de mama, câncer de bexiga, câncer endometrial, câncer hepatocelular, glioblastoma, ou mieloma múltiplo, distúrbios proliferativos mieloídeos EMS, podem ser mencionados.

"Sais" (os quais, que são referidos por "ou sais do mesmo" ou "ou um sal do mesmo", podem estar presentes sozinhos ou em mistura com composto livre da fórmula (I)) são preferivelmente sais farmaceuticamente aceitáveis. Tais sais são formados, por exemplo, como sais de adição de ácido, preferivelmente com ácidos orgânicos ou inorgânicos, de compostos de fórmula (I) com um átomo de nitrogênio básico, especialmente os sais farmaceuticamente aceitáveis. Ácidos inorgânicos adequados são, por exemplo, ácidos de halogênio, tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ou ácido fosfórico. Ácidos orgânicos adequados são, por exemplo, ácidos carboxílicos ou ácidos sulfônicos, tal como ácido fumárico ou ácido metanossulfônico. Para propósitos de isolamento ou purificação é também possível usar sais farmaceuticamente inaceitáveis, por exemplo, picratos ou percloratos. Para uso terapêutico, apenas sais farmaceuticamente aceitáveis ou compostos livres são empregados (onde aplicável na forma de preparações farmacêuticas), e estes são, portanto, preferidos. Em vista da ligação próxima entre os novos compostos em forma livre e aqueles na forma de seus sais, incluindo aqueles sais que podem ser usados como intermediários, por exemplo, na purificação ou identificação dos novos compostos, qualquer referência ao uso de sais deve ser entendida como se referindo tanto ao uso de sais farmaceuticamente aceitáveis quanto a sais farmaceuticamente inaceitáveis.

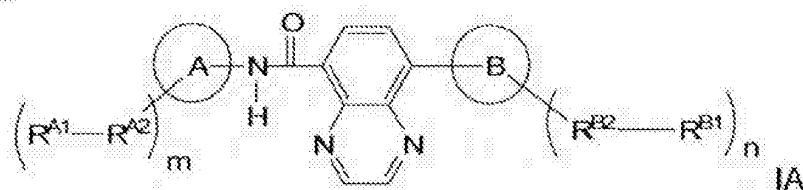
cia aos compostos livres anteriormente e posteriormente deve ser entendida como referindo-se também aos sais correspondentes, como apropriado e conveniente.

Combinação refere-se a uma combinação fixa em uma forma unitária de dosagem, ou um *kit* de partes para a administração combinada onde um composto da fórmula (I) e um parceiro de combinação (por exemplo, um outro fármaco como explicado abaixo, também referido como "agente terapêutico" ou "coagente") podem ser administrados independentemente ao mesmo tempo ou separadamente dentro de intervalos de tempo, especialmente onde estes intervalos de tempo permitem que os parceiros de combinação mostrem um efeito cooperativo, por exemplo sinergístico. Os termos "**coadministração**" ou "**administração combinada**" ou similares como utilizados aqui são pretendidos abranger administração do parceiro de combinação selecionado a um único indivíduo em necessidade do mesmo (por exemplo, um paciente), e são pretendidos incluir regimes de tratamento em que os agentes não são necessariamente administrados pela mesma rotina de administração ou ao mesmo tempo. O termo "**combinação farmacêutica**", como usado aqui, significa um produto que resulta da mistura ou combinação de mais do que um ingrediente ativo e inclui tanto combinações fixas quanto não fixas dos ingredientes ativos. O termo "**combinação fixa**" significa que os ingredientes ativos, por exemplo, um composto de fórmula (I) e um parceiro de combinação, são ambos administrados a um paciente simultaneamente na forma de uma única entidade ou dosagem. O termo "**combinação não fixa**" significa que os ingredientes ativos, por exemplo, um composto de fórmula (I) e um parceiro de combinação, são ambos administrados a um paciente como entidades separadas simultaneamente, concomitantemente ou sequencialmente sem nenhum limite de tempo específico, em que tal administração fornece níveis terapeuticamente eficazes dos dois compostos no corpo do paciente. O último também aplica-se à terapia de coquetel, por exemplo, a administração de três ou mais ingredientes ativos.

Em modalidades preferidas, que são preferidas independentemente, coletivamente ou em qualquer combinação ou subcombinação, a in-

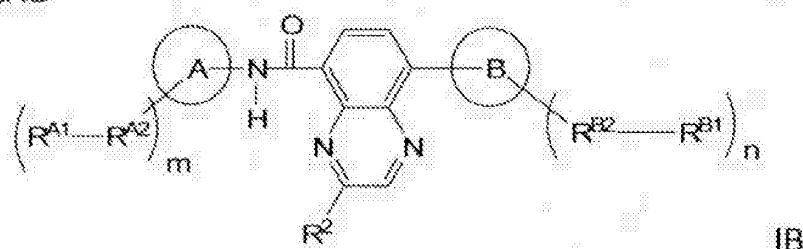
venção refere-se a um composto da fórmula I, em forma de base livre ou em forma de sal de adição de ácido, em que os substituintes são como definidos aqui.

Em outra modalidade, a invenção refere-se a um composto de fórmula IA



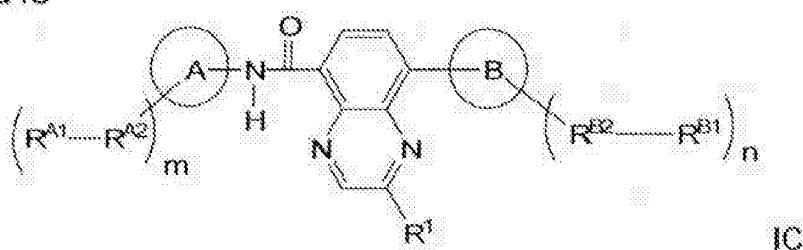
em que os substituintes são como definidos para um composto de fórmula I.

Em uma outra modalidade, a invenção refere-se a um composto de fórmula IB



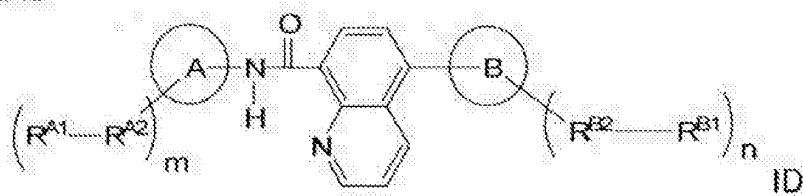
em que os substituintes são como definidos para um composto de fórmula I.

Em uma outra modalidade, a invenção refere-se a um composto de fórmula IC



em que os substituintes são como definidos para um composto de fórmula I.

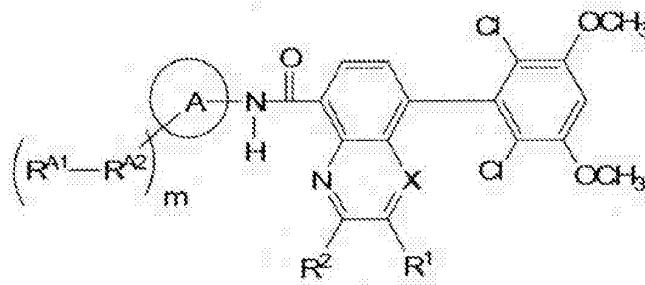
Em uma outra modalidade, a invenção refere-se a um composto de fórmula ID



em que os substituintes são como definidos para um composto de fórmula I.

Em uma outra modalidade, a invenção refere-se a um composto

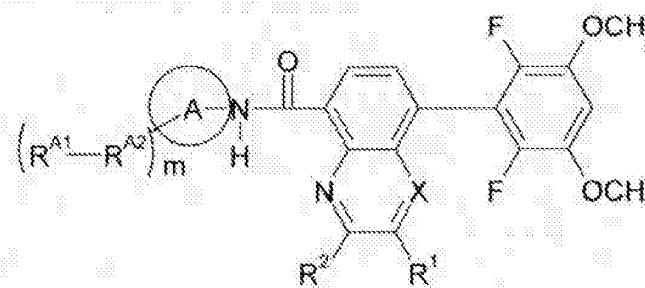
de fórmula IE



IE

em que os substituintes são como definidos para um composto de fórmula I.

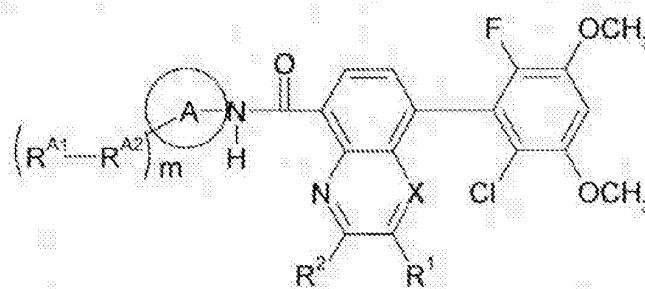
Em uma outra modalidade, a invenção refere-se a um composto de fórmula IF



IF

5 em que os substituintes são como definidos para um composto de fórmula I.

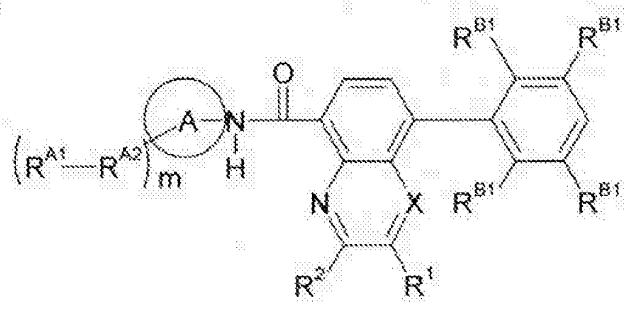
Em uma outra modalidade, a invenção refere-se a um composto de fórmula IG



IG

em que os substituintes são como definidos para um composto de fórmula I.

10 Em uma outra modalidade, a invenção refere-se a um composto de fórmula IH



IH

em que os substituintes são como definidos para um composto de fórmula I.

As preferências mencionadas abaixo para os substituintes podem aplicar-se em qualquer combinação ou subcombinação aos compostos de fórmulas IA a IH.

R¹ preferivelmente representa

- 5 hidrogênio,
 - halogênio,
 - C₁₋₁₂alquila,
 - C₁₋₁₂alquila substituída em que os substituintes são selecionados do grupo de heterociclica mono-, bi-, tri- ou espirocíclica, saturada tendo 5 a
 - 10 10 átomos de anel e cuja heterociclica é não substituída ou substituída por C₁₋₁₂alquila,
 - amino,
 - amino monossubstituído em que o substituinte é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₁₂alquila, amino C₁₋₁₂alquila, C₁₋₁₂alquil-amino-C₁₋
 - 15 ₁₂alquila, di-C₁₋₁₂alquil-amino-C₁₋₁₂alquila,
 - amino dissubstituído em que os substituintes são selecionados do grupo consistindo em C₁₋₁₂alquila, amino C₁₋₁₂alquila, C₁₋₁₂alquil-amino-C₁₋₁₂alquila, di-C₁₋₁₂alquil-amino-C₁₋₁₂alquila,
 - C₁₋₁₂alcóxi,
 - 20 halo-C₁₋₁₂alcóxi.
- R¹ particular preferivelmente representa
- hidrogênio,
 - fluor,
 - cloro,
 - 25 C₁₋₄alquila,
 - C₁₋₄alquila substituída em que os substituintes são selecionados do grupo de heterociclica monocíclica, saturada tendo 5 a 6 átomos de anel e cuja heterociclica é não substituída ou substituída por C₁₋₄alquila,
 - amino,
 - 30 amino monossubstituído em que o substituinte é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₄alquila, amino-C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquil-amino-C₁₋
 - ₄alquila, di-C₁₋₄alquil-amino C₁₋₄alquila,

amino dissubstituído em que os substituintes são selecionados do grupo consistindo em C₁₋₄alquila, amino-C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquil-amino-C₁₋₄alquila, di-C₁₋₄alquil-amino C₁₋₄alquila,

C₁₋₄alcóxi,

5 fluor-C₁₋₄alcóxi,
 cloro-C₁₋₄alcóxi.

R¹ muito particular preferivelmente representa hidrogênio, (2-dimetilamino-etyl)-metil-amino, 4-etyl-piperazin-1-ilmetila, metila; com particular preferência dada a hidrogênio.

10 R² preferivelmente representa
 hidrogênio,
 halogênio,
 C₁₋₁₂alquila,
 C₁₋₁₂alquila substituída em que os substituintes são selecionados

15 do grupo de heterociclica mono-, bi-, tri- ou espirocíclica, saturada tendo 5 a 10 átomos de anel e cuja heterociclica é não substituída ou substituída por C₁₋₁₂alquila,

 amino,

20 amino monossubstituído em que o substituinte é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₁₂alquila, amino C₁₋₁₂alquila, C₁₋₁₂alquil-amino-C₁₋₁₂alquila, di-C₁₋₁₂alquil-amino-C₁₋₁₂alquila,

 amino dissubstituído em que os substituintes são selecionados do grupo consistindo em C₁₋₁₂alquila, amino C₁₋₁₂alquila, C₁₋₁₂alquil-amino-C₁₋₁₂alquila, di-C₁₋₁₂alquil-amino-C₁₋₁₂alquila,

25 C₁₋₁₂alcóxi,
 halo-C₁₋₁₂alcóxi.

R² particular preferivelmente representa

 hidrogênio,

 fluor,

30 cloro,
 C₁₋₄alquila,
 C₁₋₄alquila substituída em que os substituintes são selecionados

do grupo de heterociclica monocíclica, saturada tendo 5 a 6 átomos de anel e cuja heterociclica é não substituída ou substituída por C₁₋₄alquila,

amino,

amino monossubstituído em que o substituinte é selecionado do 5 grupo consistindo em C₁₋₄alquila, amino-C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquil-amino-C₁₋₄alquila, di-C₁₋₄alquil-amino C₁₋₄alquila,

amino dissubstituído em que os substituintes são selecionados do grupo consistindo em C₁₋₄alquila, amino-C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquil-amino-C₁₋₄alquila, di-C₁₋₄alquil-amino C₁₋₄alquila,

10 C₁₋₄alcóxi,

fluor-C₁₋₄alcóxi,

cloro-C₁₋₄alcóxi.

R² muito particular preferivelmente representa hidrogênio, (2-dimetilamino-etyl)-metil-amino, 4-etyl-piperazin-1-il-metila, metila; com particular preferência dada a hidrogênio.

A preferivelmente representa uma porção aromática com 6 a 14 átomos de anel de carbono ou uma porção heteroaromática com 5 - 13 átomos de anel; pelo qual tal porção aromática ou heteroaromática é não substituída ou substituída por um ou mais substituintes -R^{A1}-R^{A2} como definido aqui.

A particular preferivelmente representa uma porção aromática selecionada do grupo consistindo em fenila, naftila ou uma porção heteroaromática com 5 a 6 átomos de anel e pelo qual pelo menos um dos heteroátomos é nitrogênio, cada porção aromática ou heteroaromática é não substituída ou substituída por um ou mais substituintes -R^{A1}-R^{A2} como definido aqui.

A muito particular preferivelmente representa arila ou heteroarila opcionalmente substituída em que a referida arila ou heteroarila é selecionada do grupo consistindo em fenila, piridila (tal como pirid-2-ila, pirid-3-ila), pirimidila (tal como pirimid-5-ila), pirolila (tal como pirol-3-ila), imidazolila (tal como imidazo-2-ila ou imidazo-4-ila), pirazolila (tal como pirazol-3-ila), triazolila (tal como triazo-3-ila) e em que a referida arila ou heteroarila é não subs-

tituída ou substituída por um ou mais substituintes -R^{A1}-R^{A2} como definido aqui.

B preferivelmente representa uma porção aromática com 6 a 14 átomos de anel de carbono ou uma porção heteroaromática com 5 - 13 átomos de anel; pelo qual tal porção aromática ou heteroaromática é não substituída ou substituída por um ou mais substituintes -R^{B1}-R^{B2} como definido abaixo.

B particular preferivelmente representa uma porção aromática selecionada do grupo consistindo em fenila, naftila ou uma porção heteroaromática com 5 a 10 átomos de anel e pelo qual pelo menos um dos heteroátomos é nitrogênio ou enxofre, cada porção aromática ou heteroaromática é não substituída ou substituída por um ou mais substituintes -R^{B1}-R^{B2} como definido aqui.

B muito particular preferivelmente representa arila ou heteroarila opcionalmente substituída em que a referida arila ou heteroarila é selecionada do grupo consistindo em fenila, naftila (tal como alfa-naftila), piridila (tal como pirid-3-ila), piridil-N-óxido (tal como pirid-3-il-N-óxido), quinolinila, isoquinolinila (tal como isoquinolin-4-ila, isoquinolin-5-ila), tiofenila (tal como tiofen-3-ila), tionaftenila (tal como tionaften-3-ila) e em que a referida arila ou heteroarila é não substituída ou substituída por um ou mais substituintes -R^{B1}-R^{B2} como definido aqui.

R^{A1} preferivelmente representa hidrogênio; ou formila, C₁-7alquilcarbonila, C₁-7alcoxicarbonila, aminocarbonila, N-C₁-7alquilaminocarbonila, N,N-di-C₁-7alquilaminocarbonila; benzila; ou hidróxi, 25 C₁-7alcóxi, amino-C₁-7alcóxi, N-C₁-7alquilamino- C₁-7alcóxi, N,N-di-C₁-7alquilamino-C₁-7alcóxi; heterociclic-C₁-7alcóxi pelo qual a referida heterocicilia tem 3 a 10 átomos de anel, pelo menos um átomo de anel é nitrogênio, é ligada por meio de nitrogênio, é opcionalmente substituída por C₁-7alquila e/ou hidróxi; ou um grupo -NR^{A3}R^{A4} ou um grupo -C(O)-NR^{A3}R^{A4}.

R^{A1} particular preferivelmente representa hidrogênio; ou formila, C₁-4alquilcarbonila, C₁-4alcoxicarbonila, aminocarbonila, N,N-di-C₁-4alquilaminocarbonila; benzila; ou hidróxi, C₁-4alcóxi, N,N-di-C₁-4alquilamino-

C_{1-4} alcóxi; heterocicil-C $_{1-4}$ alcóxi pelo qual a referida heterocicila tem 5 a 6 átomos de anel, pelo menos um átomo de anel é nitrogênio, é ligada por meio de nitrogênio, é opcionalmente substituída por C_{1-4} alquila; ou um grupo -NR A3 R A4 .

5 R A1 muito particular preferivelmente representa hidrogênio, ou metoxicarbonila, terc-butoxicarbonila, aminocarbonila; ou um grupo -NR A2 R A4 ; ou hidróxi, N,N-dimetilaminoetóxi, N,N-dimetilaminometóxi; heterocicil-C $_{1-4}$ alcóxi pelo qual a referida heterocicila é ligada por meio de nitrogênio e selecionada do grupo consistindo em pirrolidinila, piperidinila, N-metilpiperazinila, N-etyl-piperazinila, N-isopropil-piperazinila ou morfolinila.

10 R A2 preferivelmente representa uma ligação direta ou uma C_{1-12} alkanodi-ila de cadeia linear ou cadeia ramificada.

R A3 particular preferivelmente representa uma ligação direta ou uma C_{1-6} alkanodi-ila de cadeia linear ou cadeia ramificada.

15 R A2 muito particular preferivelmente representa uma ligação direta, metandi-ila, 1,2-etanodi-ila, 1,1-etanodi-ila, 1,1-, 1,2-, 1,3-propanodi-ila e 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-butanodi-ila, com particular preferência dada à ligação direta, metandi-ila, 1,2-etanodi-ila.

20 R A3 e R A4 preferivelmente representam independente um do outro hidrogênio, C_{1-7} alquila, hidróxi- C_{1-7} alquila, halogeno- C_{1-7} alquila, ciano- C_{1-7} alquila, amino- C_{1-7} alquila, N- C_{1-7} alquilamino- C_{1-7} alquila, N,N-di- C_{1-7} alquilamino- C_{1-7} alquila, aminocarbonil- C_{1-7} alquila, N- C_{1-7} alquilaminocarbonil- C_{1-7} alquila, N,N-di- C_{1-7} alquilaminocarbonil- C_{1-7} alquila, um heterocíclio saturado, parcialmente saturado ou insaturado que tem 3 a 10 átomos de anel, e que é opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo consistindo em C_{1-7} alquila, hidroxila, oxo, hidróxi- C_{1-7} alquila, benzila, metoxibenzila, amino, C_{1-7} alquilamino, N,N-di- C_{1-7} alquilamino ou

25 R A3 e R A4 preferivelmente representam juntamente com o nitrogênio ao qual eles são ligados um heterocíclio saturado, parcialmente saturado ou insaturado que tem 3 a 10 átomos de anel, e que é opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo consistindo em C_{1-7}

γ -alquila, ciano, halogênio, hidroxila, oxo, hidróxi- C_1 - γ -alquila, C_1 - γ -alquilcarbonila, benzila, metoxibenzila, amino, C_1 - γ -alquilamino, N,N-di- C_1 - γ -alquilamino.

R^{A3} e R^{A4} particular preferivelmente representam independente de um do outro metila, etila, n- ou iso-propila, n-, iso-, sec- ou terc-butila, hidroximetila, 2-hidroxietila, amino-metila ou -etila, dimetilaminometila ou -etila, aminocarbonil-metila ou -etila, N,N-dimetilaminocarbonil-metila ou -etila, N,N-dietilaminocarbonil-metila ou -etila ou

R^{A3} e R^{A4} particular preferivelmente representam juntamente com o nitrogênio ao qual eles são ligados um heterociclo saturado, parcialmente saturado ou insaturado selecionado do grupo consistindo em azetidina, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, e que é opcionalmente substituído por 1 substituinte selecionado do grupo consistindo em metila, etila, n- ou iso-propila, n-, iso-, sec- ou terc-butila, ciano, halogênio, hidróxi, oxo, hidroxietila, benzila, metoxibenzila, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino.

R^{B1} preferivelmente representa halo, uma C_1 - γ -alquila não substituída de cadeia linear ou cadeia ramificada, um C_1 - γ -alcóxi não substituído de cadeia linear ou cadeia ramificada, halo- C_1 - γ -alquila de cadeia linear ou cadeia ramificada.

R^{B1} particular preferivelmente representa metila, etila, n- ou iso-propila, n-, iso-, sec- ou terc-butila, n-pentila, n-hexila, n-heptila, metóxi, etíoxi, n- ou iso-propóxi, n-, iso-, sec- ou terc-butóxi, n-pentóxi, n-hexóxi, n-heptóxi, fluormetila, clormetila, trifluormetila, flúor, cloro, bromo.

R^{B1} muito particular preferivelmente representa metila, metóxi, trifluormetila, flúor, cloro.

R^{B2} preferivelmente representa uma ligação direta.

m preferivelmente representa 0, 1, 2, 3 ou 4.

m particular preferivelmente representa 0, 1 ou 4.

n preferivelmente representa 0, 1 ou 2.

n particular preferivelmente representa 0 ou 1.

Em uma outra modalidade quando o anel B representa fenila e n

representa 2, os substituintes R^{B2} - R^{B1} estão preferivelmente nas posições orto.

Em uma outra modalidade quando o anel B representa fenila e n representam 4, os substituintes R^{B2} - R^{B1} estão preferivelmente nas posições 5 orto e meta.

A invenção também refere-se a profármacos farmaceuticamente aceitáveis de um composto de fórmula (I).

A invenção também refere-se a metabólitos farmaceuticamente aceitáveis de um composto de fórmula (I).

10 A invenção também refere-se a derivados protegidos de um composto de fórmula (I).

A invenção refere-se especialmente aos compostos da fórmula (I) fornecidos nos exemplos, bem como os métodos de fabricação descritos aqui.

15 A invenção também fornece, em um segundo aspecto, usos farmacológicos de compostos de fórmula (I). Os compostos de fórmula (I) têm propriedades farmacológicas valiosas, como descrito anteriormente e posteriormente. Eles inibem várias proteínas quinases, tais como tirosina quinases, por exemplo, VEGFR2 (KDR), PDGFR, cKIT, LCK, cAbI, RET e FGFR 20 quinases, especialmente FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4.

Experimentos *in vitro*

A eficácia dos compostos de fórmula (I) como inibidores de atividade de proteína quinase pode ser demonstrada de acordo com procedimentos conhecidos; em particular de acordo com os ensaios descritos na parte experimental abaixo. Geralmente, a atividade de uma proteína quinase é ensaiada na presença ou ausência de inibidor medindo-se a fosforilação de um substrato sintético por domínios quinase rotulados com His ou GST N-completamente purificados, na presença de concentrações selecionadas de ATP e usando a tecnologia de ensaio apropriada: Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer (TR-FRET) (LanthaScreen®) ou sistema Caliper microfluídico.

Experimentos *in vivo*

Existem também experimentos para demonstrar a atividade antitumor de compostos da fórmula (I) *in vivo* de acordo com métodos conhecidos no campo (por exemplo, como descrito aqui).

A atividade antitumor *in vivo* é testada, por exemplo, usando linhagens celulares de carcinoma de bexiga, tal como a linhagem celular RT112 de carcinoma de célula de transição de bexiga urinária humana (DSMZ ACC # 418).

Os tumores são obtidos após injeção subcutânea das respectivas células (mínimo 1×10^6 células em 100 ml de salina fisiológica tamponada com fosfato) nos camundongos ou rato veículos. O tratamento é iniciado, assim que o tumor alcançou um tamanho médio de 100 mm^3 . O crescimento de tumor é determinado três vezes semanalmente e 24 h após o último tratamento por medição do diâmetro perpendicular. No caso de tumores, os volumes de tumor são determinados de acordo com a fórmula $L \times D \times p/6$ (vide Evans, B.D., Smith, I.E., Shorthouse, A.J. e Millar, J.J., Brit. J. Cancer, 45: 466-468, 1982). A atividade antitumor é expressa como T/C% (aumento médio do volume de tumor de animais tratados dividido pelo aumento médio de volume de tumor em animais de controle multiplicado por 100). A regressão de tumor (%) representa o menor volume de tumor médio comparado ao volume de tumor médio no começo do tratamento. Cada animal em que o tumor alcança um diâmetro de mais do que $1,5$ a 2 cm^3 é sacrificado.

Estudos Clínicos

A atividade farmacológica de um composto de fórmula (I) pode, por exemplo, ser demonstrada em um estudo clínico ou em um procedimento de teste de acordo com métodos geralmente aceitos no campo; por exemplo, como essencialmente descrito posteriormente.

Estudos clínicos adequados são, por exemplo, estudos escalados de dose, não randomizados de rótulo aberto em pacientes com uma das doenças de tumor mencionadas acima. Os efeitos benéficos sobre doenças proliferativas podem ser determinados diretamente através dos resultados destes estudos ou por mudanças no projeto de estudo que são conhecidas como tais por uma pessoa versada na técnica. A eficácia do tratamento pode

ser determinada em tais estudos, por exemplo, no caso de tumores após 18 ou 24 semanas por avaliação radiológica dos tumores a cada 6 semanas, no caso de uma leucemia, por exemplo, por determinação da contagem de células sanguíneas brancas aberrantes, e por manchamento de células mononucleares e/ou por métodos de determinação de doença residual mínima (MRD), por exemplo, por FACS-LPC MRD ou PCR.

Alternativamente, um estudo duplo-cego, controlado com placebo pode ser usado a fim de comprovar os benefícios dos compostos da fórmula (I) mencionados aqui.

Um plano exemplar (embora não limitante) para administração de um composto de fórmula (I) é administração diária, com preferivelmente 1 a 3 dosagens diárias por mais tempo, possivelmente até a doença ser curada ou, se apenas tratamento paliativo for alcançado, durante tanto tempo quanto requerido; alternativamente, tratamento, por exemplo, durante 5 dias, e/ou administração nos dias 1, 4 e 9, com repetição eventual após um certo tempo sem tratamento é possível. Alternativamente, tratamento diversas vezes ao dia (por exemplo, 2 a 5 vezes) ou tratamento por administração contínua (por exemplo, infusão), por exemplo, nos pontos do tempo indicados na última sentença, é possível. Geralmente, a administração é oralmente ou parenteralmente, preferivelmente oralmente. Os compostos testes são preferivelmente diluídos em água ou em salina a 0,9% estéril.

Doenças:

Com base nestes testes e estudos, um composto de fórmula (I) de acordo com a invenção mostra eficácia terapêutica especialmente contra distúrbios dependentes de proteína tirosina quinase ("doenças dependentes de proteína tirosina quinase") tal como FGFR, VEGFR2 (KDR), PDGF-R, cKIT, LCK, cABL, RET, especialmente doenças proliferativas mediadas por atividade de FGFR quinase. Os compostos de fórmula (I), que inibem as atividades de proteína tirosina quinase mencionadas, especialmente tirosinas proteinas quinases mencionadas acima e abaixo podem portanto, serem usados no tratamento de doenças dependentes de proteína quinase. Desse modo, um composto de fórmula (I) é em particular útil no tratamento de do-

enças identificadas abaixo.

Doenças dependentes de FGFR incluem uma ampla variedade de distúrbios ou condições conhecidos pela pessoa versada na técnica.

- Um primeiro grupo de doenças dependentes de FGFR refere-se
- 5 a uma doença proliferativa benigna ou maligna, por exemplo, um câncer, por exemplo, tumores e/ou metástase (onde quer que localizados). Em uma modalidade preferida, a doença proliferativa é um câncer. As doenças proliferativas incluem, sem ser limitadas a, cânceres da bexiga, cérvico, ou carcinoma de célula escamosa oral (em particular com FGFR3 mutado e/ou expressão de FGFR3 elevada), mieloma múltiplo (em particular com translocação cromossômica t(4;14)), cânceres de mama (em particular com amplificação de gene e/ou superexpressão de proteína de FGFR1, FGFR2 ou FGFR4), câncer endometrial (em particular com mutações de FGFR2), câncer hepatocelular (em particular com expressão elevada de ligantes de FGFR3 ou FGFR4 ou FGF), qualquer tipo de câncer com uma amplificação do amplicon 11q13, que contém os locos FGF3, FGF4 e FGF19, por exemplo, câncer de mama, câncer hepatocelular, distúrbios mieloproliferativos EMS (em particular com proteínas de fusão de FGFR1 anormais), linfomas (em particular com proteínas de fusão de FGFR3 anormais), glioblastomas (em particular com mutações ou expressão anormal de FGFR1), carcinomas gástricos (em particular com mutações ou superexpressão de FGFR2 ou mutações de FGFR3), carcinomas pancreáticos (em particular com expressão de FGFR1 ou FGFR4 anormal), carcinomas de próstata (em particular com expressão anormal de ligantes de FGFR1, FGFR4, ou FGF); tumores pituitários (em particular com FGFR4 anormal), qualquer câncer que requer angiogênese .

Um segundo grupo de doenças dependentes de FGFR refere-se a distúrbios não de câncer. Tais distúrbios não de câncer incluem, sem ser limitados a, tumores de pele benignos (em particular com mutações de ativação de FGFR3), distúrbios esqueléticos (em particular resultando de mutações em FGFRs) incluindo acondroplasia, hipocondroplasia, acondroplasia severa com atraso do desenvolvimento e acantose nigricans (SADDAN),

displasia tanatofórica (TD), craniossinostose coronal de Muenke, síndrome de Crouzon com acantose nigricans, ambas formas familiar e esporádica de síndrome de Pfeiffer; distúrbios relacionados a alterações de homeostase de fosfato, por exemplo raquitismo hipofosfatômico dominante autossômico (A-DHR, em particular relacionado a mutações de sentido incorreto de FGF23), raquitismo hipofosfatômico ligado ao x (XLH; um distúrbio dominante ligado ao x relacionado a mutações de inativação no gene PHEX), osteomalácia induzida por tumor (TIO, um distúrbio adquirido de fosfato isolado), ou displasia fibrosa do osso (FD) .

Um terceiro grupo de doenças dependentes de FGFR refere-se a doenças inflamatórias ou autoimunes. A inibição de atividade de FGFR foi descoberta representar um meio para tratar **doenças autoimunes** ou inflamatórias mediadas por célula T, como por exemplo, no tratamento de doenças inflamatórias ou autoimunes mediadas por célula T incluindo, porém, não limitadas a artrite reumatoide (RA), artrite de colágeno II, esclerose múltipla (MS), lúpus eritematoso sistêmico (SLE), psoriase, diabetes de inicio juvenil, doença de Sjogren, doença de tireoide, sarcoidose, uveite autoimune, doença do intestino inflamatória (doença de Crohn e colite ulcerativa), doença celiaca e miastenia grave.

Um quarto grupo de doenças dependentes de FGFR refere-se ao grupo consistindo em obesidade, diabetes e/ou doenças relacionadas a esta. Métodos de antagonizar FGFRs, especialmente FGFR1 ou FGFR4, foram também descritos ser úteis no tratamento de obesidade, diabetes e/ou doenças relacionadas a esta, tais como síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, hipertensão, níveis de colesterol e triglicerídeo aberrantes, distúrbios dermatológicos, por exemplo, infecções, veias varicosas, Acantose nigricans, eczema, intolerância ao exercício, diabetes tipo 2, resistência à insulina, hipercolesterolemia, colelitíase, injúria ortopédica, doença tromboembólica, restrição coronariana ou vascular (por exemplo, aterosclerose), sonolência durante o dia, apneia do sono, doença renal em estágio terminal, doença da vesícula biliar, gota, distúrbios de calor, resposta imune prejudicada, função respiratória prejudicada, infecções após ferimentos, infertilida-

de, doença do fígado, dor dorsal inferior, complicações obstétricas e ginecológicas, pancreatite, acidente vascular cerebral, complicações cirúrgicas, incontinência urinária de estresse e/ou distúrbios gastrointestinais.

Além disso, expressão realçada (especialmente brônquica) de FGFRs, especialmente FGFR1, foi reportada estar associada à doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD).

Além disso, Fator de Crescimento de Fibroblasto ácido (especialmente FGF-1) e FGFR1 foram também descritos estar envolvidos em sinalização aberrante em retinoblastoma, levando à proliferação sob ligação de FGF-1.

Doenças dependentes não de FGFR proteína quinase incluem doenças dependentes de VEGFR2 (KDR), PDGF, cKIT, LCK, cABL e RET e são especialmente doenças proliferativas, preferivelmente tumores benignos ou especialmente malignos (por exemplo, carcinoma dos rins, fígado, glândulas adrenais, bexiga, mama, estômago, ovários, cólon, reto, próstata, pâncreas, pulmões, vagina ou tireoide, sarcoma, glioblastomas e numerosos tumores da cabeça e pescoço, bem como leucemias). Eles são capazes de realizar a regressão de tumores e prevenir a formação de metástases de tumor e o crescimento de (também micro)-metástases. Além disso, eles podem ser usados em hiperproliferação epidérmica (por exemplo, psoriase), em hiperplasia de próstata, e no tratamento de neoplasias, especialmente de caráter epitelial, por exemplo, carcinoma mamário. É também possível usar os compostos de fórmula (I) no tratamento de doenças do sistema imune na medida em que diversas ou, especialmente, tirosinas proteínas quinases individuais estão envolvidas; além disso, os compostos de fórmula (I) podem ser usados também no tratamento de doenças do sistema nervoso central ou periférico onde transmissão de sinal por pelo menos uma tirosina proteína quinase, especialmente selecionada daquelas mencionadas especificamente, está envolvida.

Doenças dependentes de VEGFR2 (KDR) incluem uma ampla variedade de distúrbios ou condições conhecidos pela pessoa versada na técnica. Receptor de fator de crescimento endotelial vascular-2 (VEGFR2;

KDR) é expresso no endotélio vascular primário e é essencial para desenvolvimento vascular normal. Angiogênese, ou a germinação de novos vasos sanguíneos, é também um processo central no crescimento de tumores sólidos. Para muitos cânceres, a extensão de vascularização de um tumor é um indicador prognóstico negativo significando doença agressiva e potencial aumentado para metástase. Esforços recentes para entender a base molecular de angiogênese associada a tumor têm identificado diversos alvos terapêuticos potenciais, incluindo as tirosinas quinases receptoras para o fator angiogênico fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Os compostos de fórmula (I) como inibidores de atividade de tirosina quinase receptora de VEGF, podem primariamente inibir o crescimento de vasos sanguíneos e são desse modo, por exemplo, eficazes contra várias doenças associadas à angiogênese desregulada, especialmente doenças causadas por neovascularização ocular, especialmente retinopatias, tal como retinopatia diabética ou degeneração macular relacionada à idade, psoriase, hemangioblastoma, tal como hemangioma, distúrbios proliferativos celulares mesangiais, tais como doenças renais agudas ou crônicas, por exemplo, nefropatia diabética, nefrosclerose maligna, síndromes de microangiopatia trombótica ou rejeição de transplante, ou especialmente doença renal inflamatória, tal como glomerulonefrite, especialmente glomerulonefrite mesangioliferativa, síndrome hemolítico-urêmica, nefropatia diabética, nefrosclerose hipertensiva, aterosclerose, restenose arterial, doenças autoimunes, diabetes, endometriose, asma crônica, e especialmente doenças neoplásicas, por exemplo, supostos tumores sólidos (especialmente cânceres do trato gastrointestinal, do pâncreas, mama, estômago, cérvico, bexiga, rim, próstata, ovários, endométrio, pulmão, cérebro, melanoma; sarcoma de Kaposi, carcinoma de célula escamosa de cabeça e pescoço, mesotelioma pleural maligno, linfoma ou mieloma múltiplo) e tumores líquidos (por exemplo leucemias), especialmente aqueles expressando KDR, são especialmente importantes. Um composto de fórmula (I) inibe o crescimento de tumores e é especialmente apropriado para prevenir a expansão metastática de tumores e o crescimento de micrometástases. Estas doenças são desse modo também doenças dependentes de proteína

quinase.

Doenças dependentes de PDGF incluem uma ampla variedade de distúrbios ou condições conhecidos pela pessoa versada na técnica. Os compostos da fórmula (I), em vista de sua atividade como inibidores de receptor de PDGF, são também especialmente apropriados no tratamento de doenças proliferativas, especialmente glioblastoma, câncer de pulmão pequeno, atherosclerose, trombose, psoriase, esclerodermia ou fibrose.

Doenças dependentes de cKIT incluem uma ampla variedade de distúrbios ou condições conhecidos pela pessoa versada na técnica. Sabese que tais quinases são frequentemente aberrantemente expressas em cânceres humanos comuns tais como câncer de mama, cânceres de cabeça e pescoço, câncer gastrointestinal tal como câncer de cólon, retal ou estômago, leucemia, e câncer de ovário, brônquico, pulmão ou pancreático. Expressão de KIT quinase foi documentada em uma ampla variedade de malignidades humanas tais como mastocitose/ leucemia de mastócito, tumores estromais gastrointestinais (GIST), carcinoma de pulmão de célula pequena (SCLC), linfoma de célula *killer* natural /T sinonasal, câncer testicular (seminoma), carcinoma de tireoide, melanoma maligno, carcinoma de ovário, carcinoma cístico de adenoide, leucemia mielógena aguda (AML), carcinoma de mama, leucemia linfoblástica aguda de célula T pediátrica, angiossarcoma, linfoma de célula grande anaplásico, carcinoma endometrial, e carcinoma de próstata. A atividade de quinase de KIT foi implicada na patofisiologia de diversos destes - e tumores adicionais - incluindo carcinoma de mama, SCLC, GIST, tumores de célula germinativa, leucemia de mastócito, neuroblastoma, AML, melanoma e carcinoma de ovário. Além disso, C-kit é uma tirosina quinase receptora expressa na superfície de mastócitos, a qual fator de célula tronco (SCF) é um ligante. A sinalização de c-kit aberrante é um mediador de certas doenças autoimunes. A ligação de SCF ao receptor c-kit media várias funções do mastócito. Como um mediador importante de função de mastócito, c-kit desempenha um papel em patologias associadas à mastócitos (MC). C-kit funciona através de geração de mastócito, que desempenha um papel importante no disparo de doenças autoimunes.

- Doenças dependentes de LCK incluem uma ampla variedade de distúrbios ou condições conhecidos pela pessoa versada na técnica. LCK é uma tirosina quinase citoplástica da família Src expressa em células T e células killer naturais. É geralmente aceito que a atividade de Lck é importante para sinalização mediada pelo receptor de célula T e leva ao desenvolvimento e ativação de célula T normal. Desse modo, compostos de fórmula (I) são imunossupressivos úteis para o tratamento de distúrbios autoimunes e inflamatórios e/ou rejeição de transplante de órgão (em particular mediada por célula T).
- Doenças dependentes de cABL incluem uma ampla variedade de distúrbios ou condições conhecidos pela pessoa versada na técnica. Em CML, uma translocação cromossômica reciprocamente equilibrada em células tronco hematopoiéticas (HSCs) produz o gene híbrido BCR-ABL. O último codifica a proteína de fusão Bcr-Abl oncogênica. Enquanto ABL codifica uma proteína tirosina quinase firmemente regulada, que desempenha um papel fundamental na regulação de proliferação, aderência e apoptose celular, o gene de fusão BCR-ABL codifica como quinase constitutivamente ativada, que transforma HSCs para produzir um fenótipo exibindo proliferação clonal desregulada, capacidade reduzida para aderir-se ao estroma da medula óssea e uma resposta apoptótica reduzida aos estímulos mutagênicos, que permite-o acumular progressivamente mais transformações malignas. Os compostos da fórmula (I), em vista de sua atividade como inibidores de proteína tirosina quinase Abl, são também especialmente apropriados no tratamento de leucemias, por exemplo, CML ou leucemia linfoblástica aguda (ALL).

Doenças dependentes de RET incluem uma ampla variedade de distúrbios ou condições conhecidos pela pessoa versada na técnica. Em humanos, mutações de RET de ativação são encontradas na síndrome de câncer herdada neoplasia endócrina múltipla 2 e em carcinomas de tireoide medulares e papilares esporádicos. O tipo e localização específicos de mutações de RET são fortemente correlacionados com o fenótipo da doença e também têm valor diagnóstico e prognóstico. Além disso, tumores de tireoide

associados com RET abrangem malignidades das células C parafoliculares e células epiteliais foliculares, dos quais os mais comuns são carcinomas de tireoide papilares. Além disso, mutações de RET causam a síndrome de câncer de início precoce neoplasia endócrina múltipla tipo 2 associada à diversos tumores endócrinos incluindo MTX, PC e hiperplasia de paratireoide.

A invenção também fornece, em um terceiro aspecto, uma combinação de um composto de fórmula (I) e um ou mais outros agentes terapêuticos. Um composto de fórmula (I) pode ser administrado sozinho ou em combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos, possível terapia de combinação tomando a forma de combinações fixas ou a administração de um composto da invenção e um ou mais outros agentes terapêuticos sendo escalonada ou fornecida independentemente uma da outra, ou a administração combinada de combinações fixas e um ou mais outros agentes terapêuticos. Um composto de fórmula (I) pode, além disso, ou além do que ser administrado especialmente para terapia de tumor em combinação com quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, intervenção cirúrgica, ou a combinação destas. Terapia a longo prazo é igualmente possível como é terapia adjuvante no contexto de outras estratégias de tratamento, como descrito acima. Outros tratamentos possíveis são terapia para manter o estado do paciente após regressão de tumor, ou ainda terapia quimiopreventiva, por exemplo, em pacientes em risco.

Desse modo, um composto da fórmula (I) pode ser usado para vantagem em combinação com outros compostos antiproliferativos. Tais compostos antiproliferativos incluem, porém não são limitados a inibidores de aromatase; antiestrogênios; inibidores de topoisomerase I; inibidores de topoisomerase II; compostos ativos de microtúbulo; compostos alquilantes; inibidores de histona desacetilase; compostos que induzem processos de diferenciação celular; inibidores de ciclooxygenase; inibidores de MMP; inibidores de mTOR; antimetabólicos antineoplásicos; compostos de platina; compostos que alvejam/diminuem uma atividade de proteína ou lipídeo quinase e outros compostos antiangiogênicos; compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de uma proteína ou lipídeo fosfatase; agonistas de

gonadorelina; antiandrogênios; inibidores de metionina aminopeptidase; bis-fosfonatos; modificadores de resposta biológica; anticorpos antiproliferativos; inibidores de heparanase; inibidores de isoformas oncogênicas Ras; inibidores de telomerase; inibidores de proteassoma; compostos usados no tratamento de malignidades hematológicas; compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de Flt-3; inibidores de Hsp90 tal como 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-demetóxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conforma Therapeutics; temozolomida (TEMODAL®); inibidores de proteína de fuso de cinesina, tal como SB715992 ou SB743921 de GlaxoSmithKline, ou pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inibidores de MEK tais como ARRY142886 de Array BioPharma, AZD6244 de Astra-Zeneca, PD181461 de Pfizer, leucovorina, aglutinantes de EDG, compostos antileucemia, inibidores de ribonucleotídeo redutase, inibidores de S-adenosilmetionina descarboxilase, anticorpos antiproliferativos ou outros compostos quimioterapêuticos. Além disso, alternativamente ou além disso, eles podem ser usados em combinação com outros métodos de tratamento de tumor, incluindo cirurgia, radiação por ionização, terapia fotodinâmica, implantes, por exemplo com corticosteroides, hormônios, ou eles podem ser usados como radiosensibilizadores. Além disso, em tratamento anti-inflamatório e/ou antiproliferativo, combinação com fármacos anti-inflamatórios é incluída. Combinação é também possível com substâncias de fármaco anti-histamina, fármacos broncodilatadores, NSAID ou antagonistas de receptores de quimiocina.

O termo "inibidor de aromatase" como usado aqui refere-se a um composto que inibe a produção de estrogênio, isto é a conversão dos substratos androstenediona e testosterona em estrona e estradiol, respectivamente. O termo inclui, porém não é limitado a esteroides, especialmente a-tamestano, exemestano e formestano e, em particular, não esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, cetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol e letrozol. Exemestano pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por e-

xemplo, sob a marca registrada AROMASIN. Formestano pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo, sob a marca registrada LENTARON. Fadrozol pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo, sob a marca registrada AFEMA.

- 5 Anastrozol pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo, sob a marca registrada ARIMIDEX. Letrozol pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo, sob a marca registrada FEMARA ou FEMAR. Aminoglutetimida pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo, sob a marca registrada ORIMETEN. Uma combinação da invenção compreendendo um agente quimioterapêutico que é um inibidor de aromatase é particularmente útil para o tratamento de tumores positivos de receptor hormonal, por exemplo, tumores de mama.

O termo "antiestrogênio" como usado aqui refere-se a um composto que antagoniza o efeito de estragênios ao nível do receptor de estrogênio. O termo inclui, porém não é limitado a tamoxifeno, fulvestrante, raloxifeno e cloridrato de raloxifeno. Tamoxifeno pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo sob a marca registrada NOLVADEX. Cloridrato de raloxifeno pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo, sob a marca registrada EVISTA. Fulvestrante pode ser formulado como descrito em US nº 4.659.516 ou pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo, sob a marca registrada FASLODEX. Uma combinação da invenção compreendendo um agente quimioterapêutico que é um antiestrogênio é particularmente útil para o tratamento de tumores positivos de receptor de estrogênio, por exemplo, tumores de mama.

O termo "anti-androgênio" como usado aqui refere-se a qualquer substância que é capaz de inibir os efeitos biológicos de hormônios androgénicos e inclui, porém não é limitado a, bicalutamida (CASODEX), que pode ser formulado, por exemplo como descrito em US nº 4.636.505.

O termo "agonista de gonadorelina" como usado aqui inclui, porém não é limitado a abarelix, goserelina e acetato de goserelina. Goserelina

é descrito em US nº 4.100.274 e pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo sob a marca registrada ZOLADEX. Abarelix pode ser formulado, por exemplo, como descrito em US nº 5.843.901.

5 O termo "inibidor de topoisomerase I" como usado aqui inclui, porém não é limitado a topotecano, gimatecano, irinotecano, camptotecina e seus análogos, 9-nitrocamptotecina e o conjugado de camptotecina macro-molecular PNU-166148 (composto A1 em WO nº 99/17804). Irinotecano pode ser administrado, por exemplo na forma como ele é vendido, por exemplo sob a marca registrada CAMPTOSAR. Topotecano pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo, sob a marca registrada HYCAMTIN.

O termo "inibidor de topoisomerase II" como usado aqui inclui, porém não é limitado às antraciclinas tais como, doxorubicina (incluindo formulação lipossômica, por exemplo, CAELYX), daunorubicina, epirubicina, idarubicina e nemorubicina, as antraquinonas mitoxantrona e losoxantrona, e as podofilotoxinas etoposida e teniposida. Etoposida pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo, sob a marca registrada ETOPOPHOS. Teniposida pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo, sob a marca registrada VM 26-BRISTOL. Doxorubicina pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo, sob a marca registrada ADRIBLASTIN ou ADRIAMYCIN. Epirubicina pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo, sob a marca registrada FARMORUBICIN. Idarubicina pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo, sob a marca registrada ZAVEDOS. Mitoxantrona pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo, sob a marca registrada NOVANTRON.

O termo "composto ativo de microtúbulo" refere-se a compostos estabilizantes de microtúbulo, desestabilizantes de microtúbulo e inibidores de polimerização de microtubulina incluindo, porém não limitados a taxanos, por exemplo paclitaxel e docetaxel, alcaloides vinca, por exemplo, vinblasti-

na, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, e vinorelbina, discodermolidas, coquicina e epotilonas e derivados dos mesmos, por exemplo epotilona B ou D ou derivados dos mesmos. Paclitaxel pode ser administrado por exemplo, na forma como ele é vendido, 5 por exemplo, TAXOL. Docetaxel pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo, sob a marca registrada TAXOTERE. Sulfato de vinblastina pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo, sob a marca registrada VINBLASTIN R.P. Sulfato de vincristina pode ser administrado, por exemplo, na forma como 10 ele é vendido, por exemplo, sob a marca registrada FARMISTIN. Discodermolida pode ser obtido, por exemplo, como descrito em US nº 5.010.099. São também incluídos derivados de epotilona que são descritos em WO nº 98/10121, US nº 6.194.181, WO nº 98/25929, WO nº 98/08849, WO99/43653, WO nº 98/22461 e WO nº 00/31247. Especialmente preferidos 15 são Epotilona A e/ou B.

O termo "composto alquilante" como usado aqui inclui, porém não é limitado a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano ou nitrosoureia (BC-NU ou Gliadel). Ciclofosfamida pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo sob a marca registrada CICLOSTIN. Ifosfamida pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo, sob a marca registrada HOLOXAN.

O termo "inibidores de histona desacetilase" ou "inibidores de HDAC" refere-se a compostos que inibem a histona desacetilase e que possuem atividade antiproliferativa. Este inclui compostos descritos em WO nº 02/22577, especialmente N-hidróxi-3-[4-[(2-hidroxietil)[2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, N-hidróxi-3-[4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Ele também especialmente inclui ácido hidroxâmico de suberoilanilida (SAHA).

O termo "antimetabólito antineoplásico" inclui, porém não é limitado a, 5-Fluorouracila ou 5-FU, capecitabina, gencitabina, compostos de desmetilação de DNA, tais como 5-azacitidina e decitabina, metotrexato e

edatrexato, e antagonistas de ácido fólico tal como pemetrexede. Capecitabina pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo, sob a marca registrada XELODA. Gencitabina pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo, sob a marca registrada GEMZAR.

O termo "composto de platina" como usado aqui inclui, porém não é limitado a, carboplatina, cis-platina, cisplatina e oxaliplatina. Carboplatina pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo, sob a marca registrada CARBOPLAT. Oxaliplatina pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo, sob a marca registrada ELOXATIN.

O termo "compostos que alvejam/diminuem uma atividade de proteína ou lipídeo quinase"; ou uma "atividade de proteína ou lipídeo fosfatase"; ou "outros compostos antiangiogênicos" como usado aqui, inclui porém não é limitado a, inibidores de proteína tirosina quinase e/ou serina e/ou treonina quinase ou inibidores de lipídeo quinase, por exemplo,

a) compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade dos receptores de fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGFR), tais como compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de PDGFR, especialmente compostos que inibem o receptor de PDGF, por exemplo um derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por exemplo imatinibe, SU101, SU6668 e GFB-111;

b) compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade dos receptores de fator de crescimento de fibroblasto (FGFR);

c) compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade do receptor de fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-1R), tais como compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de IGF-1R, especialmente compostos que inibem a atividade de quinase de receptor de IGF-1, tais como aqueles compostos descritos em WO nº 02/092599, ou anticorpos que alvejam o domínio extracelular de receptor de IGF-1 ou seus fatores de crescimento;

d) compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade da

família de tirosina quinase de receptor Trk, ou inibidores de efrina B4;

e) compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade da família de tirosina quinase de receptor Axl;

f) compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade da tirosina quinase de receptor Ret;

g) compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade da tirosina quinase de receptor Kit/SCFR, por exemplo imatinibe;

h) compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade das tirosinas quinases de receptor C-kit - (parte da família PDGFR), tais como compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade da família de tirosina quinase de receptor c-Kit, especialmente compostos que inibem o receptor c-Kit, por exemplo imatinibe;

i) compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de membros da família c-Abl, seus produtos de fusão de gene (por exemplo, BCR-Abl quinase) e mutantes, tais como compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de membros da família c-Abl e seus produtos de fusão de gene, por exemplo um derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, por exemplo imatinibe ou nilotinibe (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; ou dasatinibe (BMS-354825)

j) compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de membros da família proteína quinase C (PKC) e Raf de serina/treonina quinases, membros da família MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, e Ras/MAPK, e/ou membros da família de quinase dependente de ciclina (CDK) e são especialmente aqueles derivados de estaurosporina descritos em US 5.093.330, por exemplo midostaurina; exemplos de outros compostos incluem por exemplo UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina; Ilimofosina; RO 318220 e RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compostos de isoquinolina tais como aqueles descritos em WO nº 00/09495; FTIs; PD184352 ou QAN697 (um inibidor de P13K) ou AT7519 (inibidor de CDK);

k) compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de inibidores de proteína tirosina quinase, tais como compostos que alvejam,

diminuem ou inibem a atividade de inibidores de proteína tirosina quinase incluem mesilato de imatinibe (GLEEVEC) ou tifostina. Uma tifostina é preferivelmente um composto de baixo peso molecular ($M_r < 1500$), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, especialmente um composto selecionado da classe benzilidenomalonitrila ou da classe S-arylbenzenomalonitrila ou quinolina de bísustrato de compostos, mais especialmente qualquer composto selecionado do grupo consistindo em Tifostina A23/RG-50810; AG 99; Tifostina AG 213; Tifostina AG 1748; Tifostina AG 490; Tifostina B44; enantiômero Tifostina B44 (+); Tifostina AG 555; AG 494; Tifostina AG 556, AG957 e adafostina (adamantil éster de ácido 4-((2,5-di-hidroxifenil)metil)amino)-benzoico; NSC 680410, fostina);

l) compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade da família de fator de crescimento epidérmico de tirosinas quinases receptoras (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- ou heterodímeros) e seus mutantes, tais como compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade da família de receptor de fator de crescimento epidérmico são especialmente compostos, proteínas ou anticorpos que inibem membros da família de tirosina quinase de receptor de EGF, por exemplo receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 e ErbB4 ou ligam-se a ligantes relacionados a EGF ou EGF, e são em particular aqueles compostos, proteínas ou anticorpos monoclonais genericamente e especificamente descritos em WO nº 97/02266, por exemplo o composto de ex. 39, ou em EP nº 0 564 409, WO nº 99/03854, EP nº 0520722, EP nº 0 566 226, EP nº 0 787 722, EP nº 0 837 063, US nº 5.747.498, WO nº 98/10767, WO nº 97/30034, WO nº 97/49688, WO nº 97/38983 e, especialmente, WO nº 96/30347 (por exemplo, composto conhecido como CP 358774), WO nº 96/33980 (por exemplo, composto ZD 1839) e WO nº 95/03283 (por exemplo, composto ZM105180); por exemplo trastuzumabe (Herceptin®), cetuximabe (Erbitux®), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 ou E7.6.3, e derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina que são descritos em WO nº 03/013541; e

m) compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade do

receptor c-Met, tais como compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de c-Met, especialmente compostos que inibem a atividade de quinase de receptor c-Met, ou anticorpos que alvejam o domínio extracelular de c-Met ou ligam-se a HGF.

5 Outros compostos antiangiogênicos incluem compostos tendo outro mecanismo para sua atividade, por exemplo, não relacionado à inibição de proteína ou lipideo quinase por exemplo talidomida (THALOMID) e TNP-470.

10 O termo "Compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de uma proteína ou lipideo fosfatase" inclui, porém não é limitado a inibidores de fosfatase 1, fosfatase 2A, ou CDC25, por exemplo, ácido aca-
dáico ou um derivado do mesmo.

15 O termo "Compostos que induzem processos de diferenciação celular" inclui, porém não é limitado a por exemplo, ácido retinoico, α - γ - ou δ -tocoferol ou α - γ - ou δ -tocotrienol.

20 O termo "inibidor de ciclo-oxigenase" como usado aqui inclui, po-
rém não é limitado a, por exemplo, inibidores de Cox-2, ácido 2-
arilaminofenilacético substituído por 5-alquila e derivados, tais como celecoxibe (CELEBREX), rofecoxibe (VIOXX), etoricoxibe, valdecoxibe ou um ácido
5-alquil-2-arilaminofenilacético, por exemplo, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-
fluoroanilino)fenil acético, lumiracoxibe.

25 O termo "bisfosfonatos" como usado aqui inclui, porém não é li-
mitado a, ácido etridônico, clodrônico, tiludrônico, pamidrônico, alendrônico,
ibandrônico, risedrônico e zoledrônico. "Ácido etridônico" pode ser adminis-
trado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo, sob a marca
registrada DIDRONEL. "Ácido clodrônico" pode ser administrado, por exem-
plo, na forma como ele é vendido, por exemplo sob a marca registrada BO-
NEFOS. "Ácido tiludrônico" pode ser administrado, por exemplo, na forma
como ele é vendido, por exemplo, sob a marca registrada SKELID. "Ácido
30 pamidrônico" pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é ven-
dido, por exemplo, sob a marca registrada AREDIA®. "Ácido alendrônico"
pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por e-

xemplo, sob a marca registrada FOSAMAX. "Ácido ibandrônico" pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo, sob a marca registrada BONDTRANAT. "Ácido risedrônico" pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo, sob a marca registrada ACTONEL. "Ácido zoledrônico" pode ser administrado, por exemplo, na forma como ele é vendido, por exemplo sob a marca registrada ZOMETA.

O termo "inibidores de mTOR" refere-se a compostos que inibem o alvo mamífero de rapamicina (mTOR) e que possuem atividade antiproliférativa tais como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican®), CCI-779 e ABT578.

O termo "inibidor de heparanase" como usado aqui refere-se a compostos que alvejam, diminuem ou inibem a degradação de sulfato de heparina. O termo inclui, porém não é limitado a, PI-88.

O termo "modificador de resposta biológica" como usado aqui refere-se a uma linfocina ou interferons, por exemplo interferon γ .

O termo "inibidor de isoformas oncogênicas Ras", por exemplo, H-Ras, K-Ras, ou N-Ras, como usado aqui refere-se a compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade oncogênica de Ras por exemplo um "inibidor de farnesil transferase" por exemplo L-744832, DK8G557 ou R115777 (Zarnestra).

O termo "inibidor de telomerase" como usado aqui refere-se a compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de telomerase. Compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de telomerase são especialmente compostos que inibem o receptor de telomerase, por exemplo, telomestatina.

O termo "inibidor de metionina aminopeptidase" como usado aqui refere-se a compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de metionina aminopeptidase. Compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de metionina aminopeptidase são, por exemplo, bengamida ou um derivado do mesmo.

O termo "inibidor de proteassoma" como usado aqui refere-se a

compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade da proteassoma. Compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade da proteassoma incluem por exemplo Bortezomide (Velcade®) e MLN 341.

- O termo "inibidor de metaloproteinase matriz" ou (inibidor de 5 "MMP") como usado aqui inclui, porém não é limitado a, inibidores peptido-miméticos e não peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, por exemplo, inibidor peptidomimético de hidroxamato batimastate e seu análogo oralmente biodisponível manimastate (BB-2516), prínomastate (AG3340), metastate (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, 10 MMI270B ou AAJ996.

O termo "compostos usados no tratamento de malignidades hematológicas" como usado aqui inclui, porém não é limitado a, inibidores de tirosina quinase semelhante a FMS por exemplo compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de receptores de tirosina quinase semelhante a FMS (Flt-3R); interferon, 1-b-D-arabinofuransilcitosina (ara-c) e bissulfato; e inibidores de ALK por exemplo compostos que alvejam, diminuem ou inibem quinase de linfoma anaplásico.

Compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de receptores de tirosina quinase semelhante a FMS (Flt-3R) são especialmente 20 compostos, proteínas ou anticorpos que inibem membros da família quinase de receptor Flt-3R, por exemplo PKC412, midostaurina, um derivado de estauroporina, SU11248 e MLN518.

O termo "inibidores de HSP90" como usado aqui inclui, porém 25 não é limitado a, compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de ATPase intrínseca de HSP90; degradam, alvejam, diminuem ou inibem as proteínas clientes de HSP90 por meio da trilha de ubiquitina proteossoma. Compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de ATPase intrínseca de HSP90 são especialmente compostos, proteínas ou anticorpos que 30 inibem a atividade de ATPase de HSP90 por exemplo, 17-alilamino,17-demetoxigeldanamicina (17AAG), um derivado de geldanamicina; outros compostos relacionados a geldanamicina; radicicol e inibidores de HDAC.

O termo "anticorpos antiproliferativos" como usado aqui inclui,

porém não é limitado a, trastuzumabe (Herceptin^{®™}), Trastuzumabe-DM1, erbitux, bevacizumabe (Avastin[®]), rituximabe (Rituxan[®]), PRO64553 (anti-CD40) e Anticorpo 2C4. Por anticorpos entende-se, por exemplo, anticorpos monoclonais intactos, anticorpos policlonais, anticorpos multiespecíficos formados de pelo menos 2 anticorpos intactos, e fragmentos de anticorpos contanto que eles exibam a atividade biológica desejada.

Para o tratamento de leucemia mieloide aguda (AML), compostos de fórmula (I) podem ser usados em combinação com terapias de leucemia padrões, especialmente em combinação com terapias usadas para o tratamento de AML. Em particular, compostos de fórmula (I) podem ser administrados em combinação com, por exemplo, inibidores de farnesil transferase e/ou outros fármacos úteis para o tratamento de AML, tais como, Daunorubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Teniposida, Mitoxantrona, Idarubicina, Carboplatina e PKC412.

O termo "compostos antileucêmicos" inclui, por exemplo, Ara-C, um análogo de pirimidina, que é o derivado de 2'-alfa-hidróxi ribose (arabinosida) de deoxicitidina. É também incluído o análogo de purina de hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP) e fosfato de fludarabina. Compostos que alvejam, diminuem ou inibem a atividade de inibidores de histona desacetilase (HDAC) tais como butirato de sódio e ácido hidroxâmico de suberoilaniida (SAHA) inibem a atividade das enzimas conhecidas como histonas desacetilases. Inibidores de HDAC específicos incluem MS275, SAHA, FK228 (anteriormente FR901228), Tricostatina A e compostos descritos em US nº 6.552.065, em particular, N-hidróxi-3-[4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e N-hidróxi-3-[4-[(2-hidroxietil)(2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, especialmente o sal lactato.

"Antagonistas de receptor de somatostatina" como usado aqui refere-se a compostos que alvejam, tratam ou inibem o receptor de somatostatina tais como, octreotida, e SOM230.

"Métodos de dano de célula de tumor" referem-se a métodos tal

como, radiação por ionização. O termo "radiação por ionização", referido acima e posteriormente significa radiação por ionização que ocorre como raios eletromagnéticos (tais como, raios X e raios gama) ou partículas (tais como, partículas alfa e beta). Radiação por ionização é fornecida em, porém não limitada a, terapia de radiação e é conhecida na técnica. Vide Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, em *Principles and Practice of Oncology*, DeVita e outro, Eds., 4^a Edição, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).

O termo "aglutinantes de EDG" como usado aqui refere-se a uma classe de imunossupressores que modula a recirculação de linfócito, tal como FTY720.

O termo "inibidores de ribonucleotídeo redutase" inclui, porém não é limitado a, análogos de nucleosídeo de pirimidina ou purina incluindo, porém não limitado a, fludarabina e/ou arabinosídeo de citosina (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluorouracila, cladribina, 6-mercaptopurina (especialmente em combinação com ara-C contra ALL) e/ou pentostatina. Inibidores de ribonucleotídeo redutase são especialmente hidroxiureia ou derivados de 2-hidróxi-1H-isoindol-1,3-diona, tal como PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 ou PL-8 mencionado em Nandy e outro, *Acta Oncologica*, Vol. 33, Nº. 8, pp. 953-961 (1994).

O termo "inibidores de S-adenosilmetionina descarboxilase" como usado aqui inclui, porém não é limitado aos compostos descritos em US nº 5.461.076.

São também incluídos em particular aqueles compostos, proteínas ou anticorpos monoclonais de VEGF descritos em WO nº 98/35958, por exemplo, 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetyl)ftalazina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, por exemplo o succinato, ou em WO nº 00/09495, WO nº 00/27820, WO nº 00/59509, WO nº 98/11223, WO nº 00/27819 e EP nº 0 769 947; aqueles como descrito por Prewett e outro, *Cancer Res.*, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999); Yuan e outro, *Proc Natl Acad Sci U S A*, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996); Zhu e outro, *Cancer Res.*, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998); e Mordenti e outro, *Toxicol Pathol*, Vol. 27, Nº. 1, pp. 14-21 (1999); em WO00/37502 e WO94/10202; ANGIOSTATIN, descrito

por O'Reilly e outro, *Cell*, Vol. 79, pp. 315-328 (1994); ENDOSTATIN, descrito por O'Reilly e outro, *Cell*, Vol. 88, pp. 277-285 (1997); amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumabe; ou anticorpos anti-VEGF ou anticorpos de receptor anti-VEGF, por exemplo rhuMabe e RHUFab, aptâmero de VEGF por exemplo Macugon; inibidores de FLT-4, inibidores de FLT-3, anticorpo IgG1 de VEGFR-2, Angiozima (RPI 4610) e Bevacizumabe (Avastin^{®TM}).

"Terapia fotodinâmica" como usado aqui refere-se à terapia que usa certos produtos químicos conhecidos como compostos fotossensibilizantes para tratar ou prevenir cânceres. Exemplos de terapia fotodinâmica incluem tratamento com compostos, tal como por exemplo VISUDYNE e porfimero sódico.

"Esteróides angiostáticos" como usado aqui refere-se a compostos que bloqueiam ou inibem a angiogênese, tais como, por exemplo, anecortave, triancinolona, hidrocortisona, 11- α -epi-hidrocortisol, cortexolona, 17 α -hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrona e dexametasona.

"Implantes contendo corticosteroídes" como usado aqui inclui, porém não é limitado a compostos, tais como, por exemplo, fluocinolona, dexametasona.

"Outros compostos quimioterapêuticos" incluem, porém não são limitados a, alcaloides de planta, compostos e antagonistas hormonais; modificadores de resposta biológica, preferivelmente linfocinas ou interferons; oligonucleotideos antisenso ou derivados de oligonucleotideo; shRNA ou siRNA; ou compostos heterogêneos ou compostos com outro ou desconhecido mecanismo de ação.

Os compostos da invenção são também úteis como compostos coterapêuticos para uso em combinação com outras substâncias de fármaco tais como substâncias de fármaco anti-inflamatório, broncodilatador ou anti-histamina, particularmente no tratamento de doenças inflamatórias tais como aquelas mencionadas anteriormente, por exemplo, como potencializadores de atividade terapêutica de tais fármacos ou como um meio de reduzir a do-

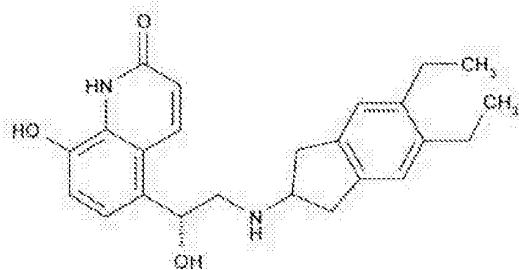
sagem requerida ou efeitos colaterais potenciais de tais fármacos. Um composto da invenção pode ser misturado com a outra substância de fármaco em uma composição farmacêutica fixa ou pode ser administrado separadamente, antes, simultaneamente com ou após a outra substância de fármaco.

- 5 Consequentemente, a invenção inclui a combinação de um composto da invenção como anteriormente descrito com uma substância de fármaco anti-inflamatório ou anti-histamina, o referido composto da invenção e a referida substância de fármaco estando na mesma ou diferente composição farmacêutica.

10 Fármacos anti-inflamatórios adequados incluem esteroides, em particular glicocorticosteroides tal como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida ou furoato de mometasona, ou esteroides descritos em WO nº 02/88167, WO nº 02/12266, WO nº 02/100879, WO nº 02/00679 (especialmente aqueles dos exemplos 3, 11, 15 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 e 101), WO nº 03/035668, WO nº 03/048181, WO nº 03/062259, WO nº 03/064445, WO nº 03/072592, agonistas de receptor de glicocorticoide não esteroidal tais como aqueles descritos em WO nº 00/00531, WO nº 02/10143, WO nº 03/082280, WO nº 03/082787, WO nº 03/104195, WO nº 04/005229;

20 antagonistas de LTB4 tais como LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247 e aqueles descritos em US 5451700; antagonistas de LTD4 tais como montelucaste e zafirlucaste; inibidores de PDE4 tais como cilomilaste (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilaste (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), e aqueles descritos em WO nº 92/19594, WO nº 93/19749, WO nº 93/19750, WO nº 93/19751, WO98/18796, WO nº 99/16766, WO nº 01/13953, WO nº 03/104204, WO nº 03/104205, WO nº 03/39544, WO nº 04/000814, WO nº 04/000839, WO nº 04/005258, WO nº 04/018450, WO nº 04/018451, WO nº 04/018457, WO nº 04/018465, WO nº

04/018431, WO nº 04/018449, WO nº 04/018450, WO nº 04/018451, WO nº 04/018457, WO nº 04/018465, WO nº 04/019944, WO nº 04/019945, WO nº 04/045607 e WO nº 04/037805; agonistas de A2a tais como, aqueles descritos em EP nº 409595A2, EP nº 1052264, EP nº 1241176, WO nº 94/17090, 5 WO nº 96/02543, WO nº 96/02553, WO nº 98/28319, WO nº 99/24449, WO 99/24450, WO nº 99/24451, WO nº 99/38877, WO nº 99/41267, WO nº 99/67263, WO nº 99/67264, WO nº 99/67265, WO nº 99/67266, WO nº 00/23457, WO nº 00/77018, WO nº 00/78774, WO nº 01/23399, WO nº 01/27130, WO nº 01/27131, WO nº 01/60835, WO nº 01/94368, WO nº 02/00676, WO nº 02/22630, WO nº 02/96462, WO nº 03/086408, WO nº 04/039762, WO nº 04/039766, WO nº 04/045618 e WO nº 04/046083; antagonistas de A2b tais como, aqueles descritos em WO nº 02/42298; e agonistas de beta-2 adrenoceptor tais como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, e especialmente, formoterol e 15 sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, e compostos (em forma livre ou sal ou solvato) de fórmula (I) de WO nº 0075114, preferivelmente compostos dos exemplos dos mesmos, especialmente um composto de fórmula



e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, bem como compostos (em 20 forma livre ou sal ou solvato) de fórmula (I) de WO nº 04/16601, e também compostos de WO nº 04/033412.

Fármacos broncodilatadores adequados incluem compostos anticolinérgicos ou antimuscarínicos, em particular brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio, sais de tiotrópio e CHF 4226 (Chiesi), e glicopirrolato, porém também aqueles descritos em WO nº 01/04118, WO nº 02/51841, WO nº 02/53564, WO nº 03/00840, WO nº 03/87094, WO nº 04/05285, WO nº 02/00652, WO nº 03/53966, EP nº 424021, US nº 5171744, US nº 3714357,

WO nº 03/33495 e WO nº 04/018422.

Substâncias de fármaco anti-histamina adequadas incluem cloridrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratadina, desloratadina, difenhidramina e cloridrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina e tefenadina bem como aqueles descritos em WO nº 03/099807, WO nº 04/026841 e JP nº 2004107299.

Outras combinações úteis de compostos da invenção com fármacos anti-inflamatórios são aquelas com antagonistas de receptores de quimiocina, por exemplo CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 e CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas de CCR-5 tais como, antagonistas de Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 e SCH-D, antagonistas de Takeda tais como cloreto de N-[4-[[[6,7-di-hidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzo-cicloepent-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil[tetra-hidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-amin-ilo (TAK-770), e antagonistas de CCR-5 descritos em US nº 6166037 (particularmente reivindicações 18 e 19), WO nº 00/66558 (particularmente reivindicação 8), WO nº 00/66559 (particularmente reivindicação 9), WO nº 04/018425 e WO nº 04/026873.

Agentes terapêuticos para combinação possível são especialmente um ou mais compostos antiproliferativos, citostáticos ou citotóxicos, por exemplo um ou diversos agentes selecionados do grupo que inclui, porém não é limitado a, um inibidor de biossíntese de poliamina, um inibidor de uma proteína quinase, especialmente de uma serina/treonina proteína quinase, tal como proteína quinase C, ou de uma tirosina proteína quinase, tal como a tirosina quinase de receptor de EGF, por exemplo Iressa®, a tirosina quinase de receptor de VEGF, por exemplo PTK787 ou Avastin®, ou a tirosina quinase de receptor de PDGF, por exemplo ST1571 (Glivec®), uma citocina, um regulador de crescimento negativo, tal como TGF-β ou IFN-β, um inibidor de aromatase, por exemplo letrozol (Femara®) ou anastrozol, um inibidor da interação de um domínio SH2 com uma proteína fosforilada, anti-estrogênios, inibidores de topoisomerase I, tal como irinotecano, inibidores

de topoisomerase II, agentes ativos de microtúculo, por exemplo paclitaxel ou uma epotilona, agentes alquilantes, antimetabólicos antiproliferativos, tal como gencitabina ou capecitabina, compostos de platina, tal como carboplatina ou cis-platina, bisfosfonatos, por exemplo AREDIA® ou ZOMETA®, e anticorpos monoclonais, por exemplo contra HER2, tal como trastuzumabe.

A estrutura dos agentes ativos identificados por números de código, nomes genéricos ou comerciais pode ser retirada da edição atual do compêndio padrão "The Merck Index" ou de bases de dados, por exemplo, Patentes Internacionais (por exemplo IMS World Publications).

Os compostos mencionados acima, que podem ser usados em combinação com um composto da fórmula (I), podem ser preparados e administrados como descrito na técnica, tal como nos documentos citados acima.

Desse modo, a invenção refere-se em um outro aspecto a uma combinação compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) em forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável e uma segunda substância de fármaco, para administração simultânea ou sequencial.

A invenção também fornece, em um outro aspecto, uma preparação (composição) farmacêutica, compreendendo um composto de fórmula (I) como definido aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável de um tal composto, ou um hidrato ou solvato do mesmo, e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável e / ou diluentes e opcionalmente uma ou mais outras substâncias de fármaco.

Os compostos da invenção podem ser administrados por qualquer rotina convencional, em particular parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções ou suspensões injetáveis, enteralmente, por exemplo oralmente, por exemplo na forma de comprimidos ou cápsulas, tópicamente, por exemplo na forma de loções, géis, ungüentos ou cremes, ou em uma forma nasal ou supositório. A administração tópica é por exemplo, à pele. Uma outra forma de administração tópica é aos olhos. Composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção em associação com

pelo menos um veículo ou diluente aceitável farmacêutico podem ser fabricadas de maneira convencional misturando-se com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

A invenção refere-se também às composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade eficaz, especialmente uma quantidade eficaz no tratamento de uma das doenças (= distúrbios) mencionadas acima, de um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo juntamente com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis que são adequadas para administração tópica, enteral, por exemplo, oral ou retal, ou parenteral e que podem ser inorgânicas ou orgânicas, sólidas ou líquidas. Podem ser usados para administração oral, especialmente comprimidos ou cápsulas de gelatina que compreendem o ingrediente ativo juntamente com diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, manitol, e/ou glicerol, e/ou lubrificantes e/ou polietileno glicol. Comprimidos podem também compreender aglutinantes, por exemplo, silicato de alumínio de magnésio, amidos, tal como amido de milho, trigo ou arroz, gelatina, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e/ou polivinilpirrolidona, e, se desejado, desintegrantes, por exemplo amidos, ágar, ácido algínico ou um sal do mesmo, tal como alginato de sódio, e/ou misturas efervescentes, ou adsorventes, tinturas, aromatizantes e adoçantes. É também possível usar os compostos farmacologicamente ativos da presente invenção na forma de composições parenteralmente administráveis ou na forma de soluções de infusão. As composições farmacêuticas podem ser esterilizadas e/ou podem compreender excipientes, por exemplo preservativos, estabilizantes, compostos umectantes e/ou emulsificantes, solubilizantes, sais para regular a pressão osmótica e/ou tampões. As presentes composições farmacêuticas, que podem, se desejado, compreender outras substâncias farmacologicamente ativas são preparadas de uma maneira conhecida por si só, por exemplo por meio de processos de mistura, granulação, confecção, dissolução ou liofilização convencionais, e compreendem aproximadamente de 1% a 99%, especialmente de aprox. 1% a aprox. 20%, de ingrediente(s) ativo(s).

A dosagem do ingrediente ativo a ser aplicada a um animal de

sangue quente depende de uma variedade de fatores incluindo tipo, espécie, idade, peso, sexo e condição médica do paciente; a severidade da condição a ser tratada; a rotina de administração; a função renal e hepática do paciente; e o composto particular empregado. Um médico, clínico ou veterinário de experiência ordinária pode facilmente determinar e prescrever a quantidade eficaz do fármaco requerido para prevenir, agir contra ou interromper o progresso da condição. Precisão ideal na obtenção de concentração de fármaco dentro da faixa que produz eficácia sem toxicidade requer um regime baseado nas cinéticas da disponibilidade do fármaco aos sítios alvos. Isto envolve uma consideração da distribuição, equilíbrio, e eliminação de um fármaco. A dose de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a ser administrada a animais de sangue quente, por exemplo, humanos de aproximadamente 70 kg de peso corporal, é preferivelmente de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 5 g, mais preferivelmente de 15 aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1,5 g por pessoa por dia, dividida preferivelmente em 1 a 3 doses únicas que podem, por exemplo, ser do mesmo tamanho. Habitualmente, as crianças recebem metade da dose do adulto.

Em um outro aspecto, a invenção refere-se a um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável, como um medicamento / para uso como um medicamento, em particular para o tratamento de uma ou mais doenças mediadas por proteína tirosina quinase.

Em um outro aspecto, a invenção refere-se ao uso de um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável, como ingrediente ativo em um medicamento, em particular para o tratamento de uma ou mais doenças mediadas por proteína tirosina quinase.

Em um outro aspecto, a invenção refere-se ao uso de um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável, como medicamento, em particular para o tratamento de uma ou mais doenças mediadas por proteína tirosina quinase.

Em um outro aspecto, a invenção refere-se ao uso de um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável, para a fabrica-

ção de um medicamento para o tratamento de uma ou mais doenças mediadas por proteína tirosina quinase.

Em um outro aspecto, a invenção refere-se a um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável de um tal composto, para uso em um método para o tratamento de um indivíduo em necessidade do mesmo, especialmente para o tratamento de uma doença mediada por proteína tirosina quinase, mais especialmente em um paciente requerendo tal tratamento.

Em um outro aspecto, a invenção refere-se a um método para o tratamento de uma doença que responde a uma inibição de uma FGFR (tal como FGFR3) quinase, que compreende administrar um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que os radicais e símbolos têm os significados como definidos acima, especialmente em uma quantidade eficaz contra a referida doença, a um animal de sangue quente requerendo tal tratamento.

Em um outro aspecto, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) como ingrediente ativo em associação à pelo menos um veículo ou diluente farmacêutico. Tais composições podem ser fabricadas de maneira convencional.

Em um outro aspecto, a invenção refere-se a um método de tratamento de uma ou mais doenças mediadas por proteína tirosina quinase, em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, que compreende administrar a tal indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de composto de fórmula I.

Em um outro aspecto, a invenção refere-se a composições farmacêuticas compreendendo: (a) uma quantidade eficaz de composto de fórmula (I) e sais farmaceuticamente aceitáveis, profármacos farmaceuticamente aceitáveis, e metabólitos farmaceuticamente ativos do mesmo; e (b) um ou mais excipientes e / ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis.

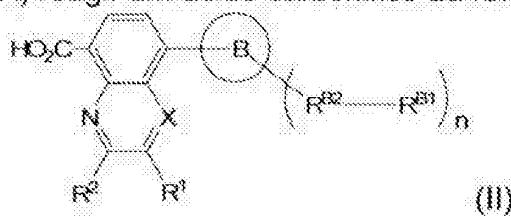
Em um outro aspecto, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica para tratamento de uma doença, por exemplo de tumores sólidos ou líquidos em animais de sangue quente, incluindo humanos, compre-

endendo uma dose eficaz no tratamento da referida doença de um composto da fórmula (I) como descrito acima ou um sal farmaceuticamente aceitável de um tal composto juntamente com um veículo farmaceuticamente aceitável (=material veículo).

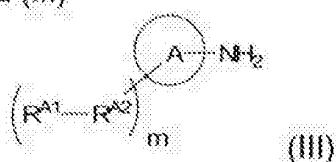
5 A invenção também fornece, em **um outro aspecto**, métodos de fabricação de um composto de fórmula (I) e intermediários e seus métodos de fabricação; tais intermediários são úteis para a fabricação de um composto de fórmula (I). Um composto da fórmula (I) pode ser preparado por processos que, embora não aplicados até agora para os novos compostos da 10 presente invenção onde eles desse modo formam novos processos, são conhecidos por si só, o seguinte esquema ilustra métodos para tal preparação.

Preferivelmente, um processo para a fabricação de um composto da fórmula (I) compreende:

Método A) reagir um ácido carboxílico da fórmula (II),

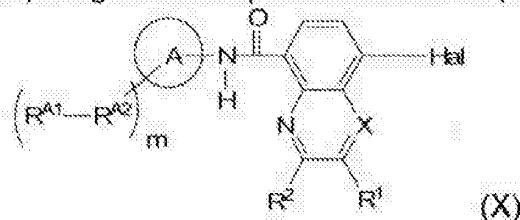


15 em que os substituintes são como definidos para um composto da fórmula (I) com uma amina da fórmula (III);



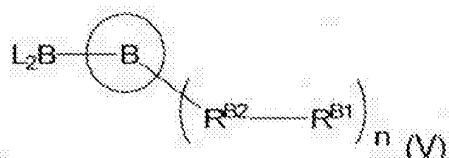
optionalmente na presença de um diluente (tal como, um solvente orgânico polar), optionalmente na presença de um auxiliar de reação (tal como, DMAP ou TBTU), optionalmente na presença de uma base (tal como, uma amina) para obter um composto de fórmula I; ou

Método B) reagir um composto de fórmula (X)



em que os substituintes são como definidos para um composto da fórmula (I)

e Hal representa halo (em particular bromo) com um composto boro da fórmula (V)



em que os substituintes são como definidos para um composto da fórmula (I) e L_2B representa um resíduo de ácido borônico ou um éster do mesmo (tal como, $(\text{HO})_2\text{B}-$) ou 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il-), opcionalmente na presença de um diluente (tal como, um solvente orgânico apolar), opcionalmente na presença de um catalisador (tal como, um catalisador de Pd homogêneo), opcionalmente na presença de um auxiliar de reação (tal como uma base inorgânica) para obter um composto de fórmula I;

10 e, se desejado, converter um composto da fórmula (I) obtido de acordo com o método A) ou método B) em um composto diferente da fórmula (I), e/ou converter um sal obtinível de um composto da fórmula (I) em um sal diferente do mesmo, e/ou converter um composto livre obtinível da fórmula (I) em um sal do mesmo, e/ou separar um isômero obtinível de um 15 composto da fórmula (I) de um ou mais diferentes isômeros obtiníveis da fórmula I.

O Método A) é particularmente útil para fabricação de compostos em que X representa N (tal como fórmula (I-A), (I-B), (I-C); ao mesmo tempo que o método B) é particular útil para fabricação de compostos em que X 20 representa CH (tal como fórmula (I-D)).

Condições de reacão

Onde temperaturas são fornecidas anteriormente ou posteriormente, "cerca de" deve ser adicionado, como desvios menores dos valores numéricos fornecidos, por exemplo, variações de $\pm 10\%$, são toleráveis. Todas as reações podem ocorrer na presença de um ou mais diluentes e/ou solventes. Gases protetores, tal como argônio, podem ser usados. Os materiais de partida podem ser usados em quantidades equimolares; alternativamente, um composto pode ser usado em excesso, por exemplo, para funcionar como um solvente ou para deslocar o equilíbrio ou para geralmente ace-

lerar as taxas de reação. Auxiliares de reação, tais como ácidos, bases ou catalisadores podem ser adicionados em quantidades adequadas, como conhecido no campo, requeridas por uma reação e de acordo com procedimentos geralmente conhecidos.

5 Intermediários e produtos finais podem ser preparados e/ou purificados de acordo com métodos padrões, por exemplo, usando métodos cromatográficos, métodos de distribuição, (re-)cristalização, e similares. Intermediários podem ser diretamente usados na outra etapa de reação ou podem ser submetidos a uma ou mais etapas de preparação e/ou purificação. Adicionalmente, os intermediários podem ser submetidos a outra derivatização / funcionalização, de acordo com o caso. Por exemplo, substituição de um anel arila/heteroarila pode ocorrer para introduzir substituintes adicionais (tal como, cloro, flúor).

10 15 Materiais de partida podem ser usados como comercialmente disponíveis, e/ou submetidos a uma ou mais etapas de preparação e/ou purificação e/ou produzidos *in situ*.

Reação de formação de amida

Tais reações são geralmente conhecidas no campo. A reação tipicamente ocorre na presença de um agente de ativação (tal como TBTU ou outros) que pode ser adicionado em um leve excesso e na presença de uma terc.amina e na presença de um ou mais diluentes (tais como diluentes aprotícos polares). Tipicamente, a reação ocorre em TA, tempos de reação podem variar, boas taxas de conversão são tipicamente obtidas após 18 horas. Outros detalhes podem ser encontrados nos exemplos.

25 Acoplamento Suzuki

Esta reação é, entre outras, útil para fabricação de compostos de fórmula (I) de acordo com o método B) como descrito acima. Condições de reação, materiais de partida e catalisadores para uma reação Suzuki-(Miyaura) são geralmente conhecidos no campo. Esta reação tipicamente ocorre por acoplamento cruzado catalizado por paládio de organoboranos (por exemplo, de fórmula (V) ou um derivado reativo do mesmo, com um derivado de halogênio (por exemplo, da fórmula (IV) ou (X)). A reação pode

ser tipicamente realizada em analogia ao procedimento descrito por K. Jones, M. Keenan, e F. Hibbert [Synlett, 1996, (6), 509-510].

Grupos de proteção

Derivados protegidos dos compostos da invenção podem ser feitos por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica. Grupos de proteção são tais grupos que não mais estão tipicamente presentes nos compostos finais uma vez que eles são removidos, ao mesmo tempo que grupos que permanecem como substituintes não são grupos de proteção no sentido usado aqui que são grupos que são adicionados em um material de partida ou estágio intermediário e removidos para obter um composto final. Também no caso de conversões de um composto da fórmula (I) em um composto diferente da fórmula (I), grupos de proteção podem ser introduzidos e removidos, se útil ou requerido.

Os grupos de proteção podem já estar presentes em precursores e devem proteger os grupos funcionais concernidos contra reações secundárias indesejáveis, tais como acilações, eterificações, esterificações, oxidações, solvólise, e reações similares. É uma característica de grupos de proteção que eles tendem por si próprios facilmente, isto é sem reações secundárias indesejadas, à remoção, tipicamente por acetólise, protonólise, solvólise, redução, fotólise ou também por atividade de enzima, por exemplo, sob condições análogas a condições fisiológicas, e que eles não estão presentes nos produtos finais. O especialista conhece, ou pode facilmente estabelecer, quais grupos de proteção são adequados com as reações mencionadas acima e abaixo.

A proteção de tais grupos funcionais por tais grupos de proteção, os grupos de proteção por si próprios, e suas reações de remoção são descritos, por exemplo, em trabalhos de referência padrões, tal como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London e New York 1973, em T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Terceira edição, Wiley, New York 1999, em "The Peptides", Volume 3 (editores: E. Gross e J. Meienhofer), Academic Press, London e New York 1981, em "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of organic chemistry*),

Houben Weyl, 4^a edição, Volume 15/I, Georg Tieme Verlag, Stuttgart 1974, em H.-D. Jakubke e H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, peptides, proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, e Basell 1982, e em Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives*), Georg Tieme Verlag, Stuttgart 1974.

Reações e Conversões Opcionais

Um composto da fórmula (I) pode ser convertido em um composto diferente da fórmula (I). A seguinte descrição fornece uma avaliação não limitante de reações e conversões opcionais relevantes particulares:

Grupos benzila: por exemplo, em um composto da fórmula (I) tendo uma benzila que é opcionalmente substituída (por exemplo, metoxibenzila), a referida porção benzila pode ser removida por hidrogenação, por exemplo, na presença de um catalisador de metal nobre, tal como paládio sobre carvão, em um solvente apropriado, tal como um álcool, por exemplo metanol, em temperaturas apropriadas, por exemplo de 0 a 50 °C, no caso de remoção do nitrogênio de piperazina na presença adicional de um ácido, por exemplo HCl, para render o composto correspondente em que em lugar da porção benzila um hidrogênio está presente.

N-óxidos: um composto de fórmula (I) pode ser convertido em um N-óxido correspondente. A reação é tipicamente realizada com um agente de oxidação adequado, preferivelmente um peróxido, por exemplo ácido m-cloroperbenzoico, em um solvente adequado, por exemplo hidrocarboneto halogenado, tipicamente clorofórmio ou diclorometano, ou em um ácido alcanocarboxílico inferior, tipicamente ácido acético, preferivelmente em uma temperatura entre 0°C e a temperatura de ebulição da mistura reacional, especialmente em torno da temperatura ambiente. Compostos de fórmula (I) em forma não oxidada podem tipicamente ser preparados de N-óxidos de compostos de fórmula (I) por tratamento com um agente de redução (por exemplo, enxofre, dióxido de enxofre, fosfina de trifenila, boroidreto de litio, boroidreto de sódio, tricloreto de fósforo, tribrometo, ou similares) em um solvente orgânico inerte adequado (por exemplo acetonitrila, etanol, dioxano).

aquoso, ou similares) a 0 a 80°C.

Sais de compostos de fórmula (I) tendo pelo menos um grupo de formação de sal podem ser preparados de uma maneira conhecida por si só.

Por exemplo, um sal de adição de ácido de compostos de fórmula (I) com

- 5 grupos básicos (por exemplo, nitrogênio básico) pode ser tipicamente obtido de maneira costumeira, por exemplo, por tratamento de um composto da fórmula (I) com um ácido ou um reagente de permuta de ânion adequado.
- 10 Um sal de um composto de fórmula (I) tendo grupos ácidos pode ser tipicamente formado por tratamento do composto com um composto de metal, tal como um sal de metal de álcali de um ácido carboxílico orgânico adequado, por exemplo o sal de sódio de ácido 2-ethylhexanoico, com um composto de metal de álcali orgânico ou metal alcalino terroso, tal como o hidróxido, carbonato ou carbonato de hidrogênio correspondente, tal como hidróxido de sódio ou potássio, carbonato ou carbonato de hidrogênio, com um composto de cálcio correspondente ou com amônia ou uma amina orgânica adequada, quantidades estequiométricas ou apenas um pequeno excesso do agente de formação de sal preferivelmente sendo usado. Sais internos de compostos de fórmula (I) contendo grupos de formação de sal ácidos e básicos, por exemplo, um grupo carbóxi livre e um grupo amino livre, podem ser formados,
- 15 por exemplo, pela neutralização de sais, tais como sais de adição de ácido, para o ponto isoelettrico, por exemplo com bases fracas, ou por tratamento com permutadores de ion. Um sal de um composto da fórmula (I) pode ser tipicamente convertido de maneira costumeira no composto livre; um sal de metal ou amônio pode ser convertido, por exemplo, por tratamento com um ácido adequado, e um sal de adição de ácido, por exemplo, por tratamento com um agente básico adequado em um sal diferente. Em ambos casos, permutadores de ion adequados podem ser usados.

Derivados de profármaco dos compostos da invenção podem ser preparados por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica (por exemplo, para outros detalhes vide Saulnier e outro, (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). Por exemplo, profármacos apropriados podem ser tipicamente preparados reagindo-se um composto

não derivatizado da invenção com um agente de carbamilação adequado (por exemplo, cloridrato de 1,1-acetoxialquilcarbano, carbonato de para-nitrofenila, ou similares).

Solvatos: compostos da presente invenção podem ser convenientemente preparados, ou formados durante o processo da invenção, como solvatos (por exemplo, hidratos). Hidratos de compostos da presente invenção podem ser convenientemente preparados por recristalização de uma mistura de solvente aquoso/orgânico, usando solventes orgânicos tal como dioxina, tetra-hidrofurano ou metanol.

Por exemplo, em um composto da fórmula (I) em que um substituinte transporta um substituinte amino ou amino-C₁-C₇-alquila, o amino pode ser convertido em acilamino, por exemplo, C₁-C₇-alcanoilamino ou C₁-C₇-alcanossulfonilamino, tipicamente por reação com um C₁-C₇-alcanoilhalogeneto ou C₁-C₇-alcanossulfonilhalogeneto correspondente, por exemplo um cloreto correspondente, na presença de uma base de nitrogênio terciária, tal como trietilamina ou piridina, na ausência ou presença de um solvente apropriado, tal como cloreto de metíleno, por exemplo em temperaturas na faixa de -20 a 50 °C, por exemplo, em torno da temperatura ambiente.

Em um composto da fórmula (I) em que um substituinte transporta um substituinte ciano, o ciano pode ser convertido em um grupo aminometila, por exemplo por hidrogenação na presença de um catalisador de metal apropriado, tal como níquel Raney ou Cobalto Raney, em um solvente apropriado, por exemplo um alanol inferior, tal como metanol e/ou etanol, por exemplo em temperaturas na faixa de -20 a 50 °C, por exemplo em torno da temperatura ambiente.

Em um composto da fórmula (I) em que um substituinte transporta um grupo carboxila (-COOH), o último pode ser convertido em um grupo amida, por exemplo um grupo N-C₁-C₇-alquil-carbamoina, tipicamente por reação com a amina correspondente, por exemplo, na presença de um agente de acoplamento, que forma um derivado reativo preferido do grupo carboxila *in situ*, por exemplo dicicloexilcarbodiimida/1-hidroxibenzotriazol

(DCC/ HOBT); cloreto bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfônico (BOPCl); tetrafluoroborato de O-(1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TPTU); tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU); hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilôxi)-tripirrolidinofosfônio (PyBOP), hexafluorofosfato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio, cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida/hidroxibenzotriazol ou/1-hidróxi-7-azabenzotriazol (EDC/HOBt ou EDC/HOAt) ou HOAt sozinho, ou com (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetilamina. Para revisão de alguns outros agentes de acoplamento possíveis, vide por exemplo Klauser; Bodansky, *Synthesis* (1972), 453-463. A mistura reacional é preferivelmente agitada em uma temperatura entre aproximadamente -20 e 50 °C, especialmente entre 0 °C e 30 °C, por exemplo, em temperatura ambiente.

Sais de um composto de fórmula (I) com um grupo de formação de sal podem ser preparados de uma maneira conhecida por si só. Sais de adição de ácido de compostos de fórmula (I) podem desse modo ser obtidos por tratamento com um ácido ou com um reagente de permuta de ânion adequado. Um sal com duas moléculas ácidas (por exemplo, um dihalogeneto de um composto de fórmula I) pode também ser convertido em um sal com uma molécula ácida por composto (por exemplo, um monohalogeneto); este pode ser tipicamente feito por aquecimento até uma fusão, ou por exemplo, por aquecimento como um sólido sob um alto vácuo em temperatura elevada, por exemplo de 130 a 170°C, uma molécula do ácido sendo expelida por molécula de um composto de fórmula I. Sais podem habitualmente ser convertidos em compostos livres, por exemplo, por tratamento com compostos básicos adequados, por exemplo, com carbonatos de metal de álcali, hidrogenocarbonatos de metal de álcali, ou hidróxidos de metal de álcali, tipicamente K_2CO_3 ou NaOH de sódio.

Misturas estereoisoméricas, por exemplo, misturas de diastereômeros, podem ser separadas em seus isômeros correspondentes de uma maneira conhecida por si só por meio de métodos de separação adequados. Misturas diastereoméricas, por exemplo, podem ser separadas em seus diastereômeros individuais por meio de cristalização fracionada, cromatografi-

a, distribuição de solvente, e procedimentos similares. Esta separação pode ocorrer ao nível de um composto de partida ou em um composto de fórmula (I) propriamente dito. Enantiômeros podem ser separados através da formação de sais diastereoméricos, por exemplo, por formação de sal com um ácido quiral puro de enantiômero, ou por meio de cromatografia, por exemplo por HPLC, usando substratos cromatográficos com ligantes quirais. Uma descrição mais detalhada das técnicas aplicáveis à resolução de estereoisômeros de compostos de sua mistura racêmica pode ser encontrada em J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", Wiley, 1981.

Deve ser enfatizado que reações análogas às conversões mencionadas neste capítulo podem também ocorrer ao nível de intermediários apropriados (e são desse modo úteis na preparação de materiais de partida correspondentes).

Na medida em que a produção dos materiais de partida não é particularmente descrita, os compostos são conhecidos ou podem ser preparados analogamente aos métodos conhecidos na técnica ou como descrito nos exemplos posteriormente.

Alguém versado na técnica apreciará que as transformações acima são apenas representativas de métodos para preparação dos compostos da presente invenção, e que outros métodos bem conhecidos podem similarmente ser usados.

Materiais de partida:

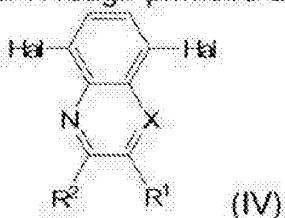
Os materiais de partida das fórmulas II, III, IV e V, bem como outros materiais de partida mencionados aqui, por exemplo abaixo, podem ser preparados de acordo com ou em analogia aos métodos que são conhecidos na técnica e/ou são comercialmente disponíveis. Novos materiais de partida, bem como processos para a preparação dos mesmos, são igualmente uma modalidade da presente invenção. Nas modalidades preferidas, tais materiais de partida são usados e a reação escolhida é selecionada a fim de permitir os compostos preferidos serem obtidos. Em que os materiais de partida e intermediários R¹, R², R^{A1}, R^{A2}, R^{B1}, R^{B2}, X, anel A, anel B, m e n são usa-

dos ("os substituintes de fórmula (I)"), estes símbolos preferivelmente têm os significados dados para um composto da fórmula (I), se não indicado de outra maneira.

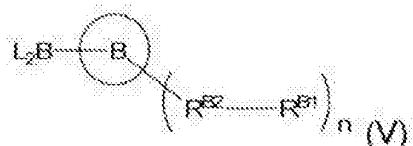
Nos materiais de partida (incluindo intermediários), que podem 5 também ser usados e/ou obtidos como sais onde apropriado e conveniente, os substituintes são preferivelmente como definidos para um composto da fórmula I.

Compostos da fórmula (II) são conhecidos ou podem ser preparados por processos que, embora não aplicados até agora para os compostos da fórmula (II) onde eles desse modo formam novos processos, são conhecidos por si só, o seguinte esquema ilustra métodos para tal preparação. 10 Um processo para a fabricação de um composto da fórmula (II) compreende

Método A), etapa 1: reagir primeiro um composto de fórmula (IV)



em que os substituintes são como definidos para um composto da fórmula (I) 15 e Hal representa halo (em particular bromo) com um composto boro da fórmula (V)



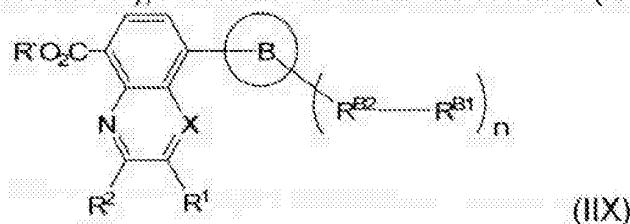
em que os substituintes são como definidos para um composto da fórmula (I) 20 e L₂B representa um resíduo de ácido borônico ou um éster do mesmo (tal como (HO)₂B-) ou 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il-, opcionalmente na presença de um diluente (tal como um solvente orgânico apolar), opcionalmente na presença de um catalisador (tal como um catalisador de Pd homogêneo), opcionalmente na presença de um auxiliar de reação (tal como uma base inorgânica);

etapa 2: converter o composto desse modo obtido, opcionalmente 25 após purificação ou isolamento, com CuCN, opcionalmente na presença de um solvente orgânico polar (tal como NMP) no derivado de ciano corres-

pondente;

etapa 3: hidrolisar o composto desse modo obtido, opcionalmente após purificação ou isolamento, opcionalmente na presença de um solvente orgânico polar, para obter um composto de fórmula (II);

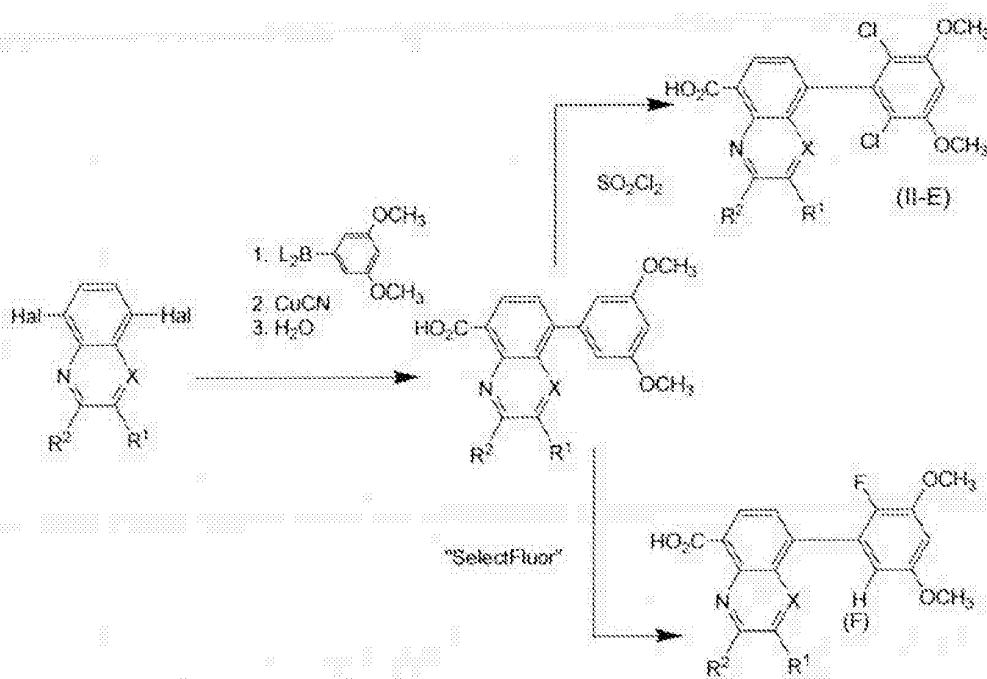
5 ou, método B), hidrolisar um éster de fórmula (IIX)



em que os substituintes são como definidos para um composto da fórmula (I) e R¹ representa alquila inferior (em particular etila) sob condições básicas, opcionalmente na presença de um diluente, para obter um composto de fórmula (II);

10 e, se desejado, converter um composto da fórmula (II) obtido em um composto diferente da fórmula (II), e/ou converter um sal obtinível de um composto da fórmula (II) em um sal diferente do mesmo, e/ou converter um composto livre obtinível da fórmula (II) em um sal do mesmo, e/ou separar um isômero obtinível de um composto da fórmula (II) de um ou mais diferentes isômeros obtiníveis da fórmula (II).

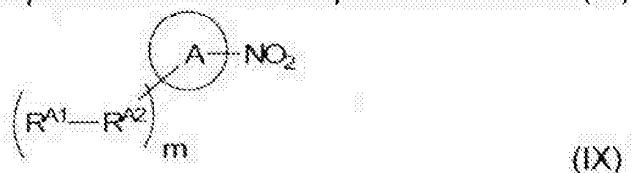
15 A conversão subsequente de um composto de fórmula (II) em outro composto de fórmula (II) é também ilustrada pelo seguinte esquema.



Neste esquema, os substituintes têm o significado como definido aqui. Desse modo, compostos de fórmula (II), em particular em que o anel B representa fenila, uma etapa de halogenação pode ocorrer uma vez que um composto de fórmula (II) é formado. Tal etapa de reação subsequente (etapa 5 de halogenação) é particularmente adequada se um substituinte $-R^{B2}-R^{B1}$ (tal como flúor ou cloro) deve ser introduzido em uma ou ambas as posição(es) orto do anel B. Desse modo, a invenção refere-se também a um processo de fabricação de um composto de fórmula (II) em que uma reação de acoplamento Suzuki como descrito acima é seguida por uma reação de substituição, em particular uma reação de halogenação do anel B.

Compostos da fórmula (III) são conhecidos ou podem ser preparados por processos que, embora não aplicados até agora para os compostos da fórmula (III) onde eles desse modo formam novos processos, são conhecidos por si só, o seguinte esquema ilustra métodos para tal preparação.

Um processo para a fabricação de um composto da fórmula (III) compreende a etapa de reduzir um composto de fórmula (IX)



em que os substituintes são como definidos para um composto da fórmula (I) com um agente de redução, opcionalmente na presença de um diluente

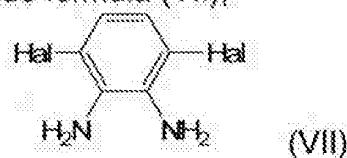
e, se desejado, converter um composto da fórmula (III) obtido em um composto diferente da fórmula (III), e/ou converter um sal obtinível de um composto da fórmula (III) em um sal diferente do mesmo, e/ou converter um composto livre obtinível da fórmula (III) em um sal do mesmo, e/ou separar um isômero obtinível de um composto da fórmula (III) de um ou mais diferentes isômeros obtiníveis da fórmula (III).

Compostos da fórmula (IV) são conhecidos ou podem ser preparados por processos que, embora não aplicados até agora para os compostos da fórmula (IV) onde eles desse modo formam novos processos, são conhecidos por si só, o seguinte esquema ilustra métodos para tal preparação.

Um processo para a fabricação de um composto da fórmula (IV) em que X representa N, compreende a etapa de reagir um composto de fórmula (VI)



em que R^1 representa R^1 ou R^2 como definido para um composto da fórmula (I) e com um composto de fórmula (VII),



em que Hal representa halo, em particular bromo, opcionalmente na presença de um diluente

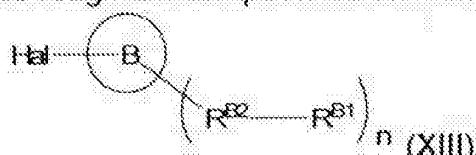
e, se desejado, converter um composto da fórmula (IV) obtido em um composto diferente da fórmula (IV), e/ou converter um sal obtinível de um composto da fórmula (IV) em um sal diferente do mesmo, e/ou converter um composto livre obtinível da fórmula (IV) em um sal do mesmo, e/ou separar um isômero obtinível de um composto da fórmula (IV) de um ou mais diferentes isômeros obtiníveis da fórmula (IV).

Compostos da fórmula (V) são conhecidos ou podem ser prepa-

rados por processos que, embora não aplicados até agora para os compostos da fórmula (V) onde eles desse modo formam novos processos, são conhecidos por si só, o seguinte esquema ilustra métodos para tal preparação.

Um processo para a fabricação de um composto da fórmula (V)

- 5 compreende a etapa de reagir um composto de fórmula (XIII)



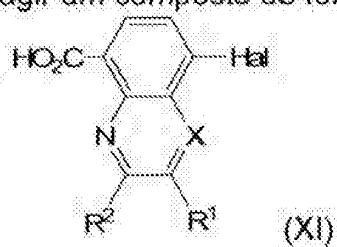
em que os substituintes são como definidos para um composto da fórmula (I) e hal representa halogênio, em particular bromo, primeiro com um agente de litiação (tal como butillítio), opcionalmente na presença de um diluente, se-
guido por reação com um ácido borônico ou derivado do mesmo (tal como trimetilboranato ou bis-pinacolato-diboro)

e, se desejado, converter um composto da fórmula (V) obtido em um composto diferente da fórmula (V), e/ou converter um sal obtêni-
vel de um composto da fórmula (V) em um sal diferente do mesmo, e/ou converter um composto livre obtêni-
vel da fórmula (V) em um sal do mesmo, e/ou sepa-
rar um isômero obtêni-
vel de um composto da fórmula (V) de um ou mais di-
ferentes isômeros obtêni-
veis da fórmula (V).

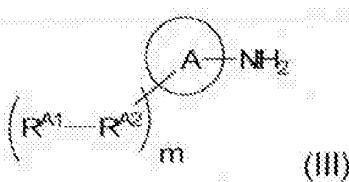
Compostos da fórmula (X) são conhecidos ou podem ser pre-
parados por processos que, embora não aplicados até agora para os compostos da fórmula (X) onde eles desse modo formam novos processos, são co-
nhecidos por si só, o seguinte esquema ilustra métodos para tal preparação.

Um processo para a fabricação de um composto da fórmula (X)

- compreende a etapa de reagir um composto de fórmula (XI)



em que os substituintes são como definidos para um composto da fórmula (I) (em particular em que X representa CH) e hal representa halo (em particular bromo) com uma amina de fórmula (III)



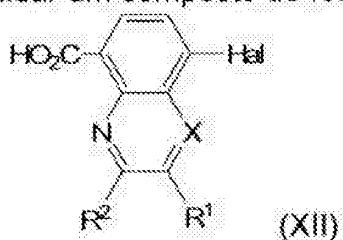
em que os substituintes são como definidos para um composto da fórmula (I), opcionalmente na presença de um diluente (tal como um solvente orgânico polar), opcionalmente na presença de um auxiliar de reação (tal como DMAP ou TBTU), opcionalmente na presença de uma base (tal como uma 5
amina) para obter um composto de fórmula (X)

e, se desejado, converter um composto da fórmula (X) obtido em um composto diferente da fórmula (X), e/ou converter um sal obtêivel de um composto da fórmula (X) em um sal diferente do mesmo, e/ou converter um composto livre obtêivel da fórmula (X) em um sal do mesmo, e/ou separar 10 um isômero obtêivel de um composto da fórmula (X) de um ou mais diferentes isômeros obtêíveis da fórmula (X).

Este processo é particularmente útil para compostos de fórmula (X), em que X representa CH.

Compostos da fórmula (XI) são conhecidos ou podem ser preparados por processos que, embora não aplicados até agora para os compostos da fórmula (XI) onde eles desse modo formam novos processos, são conhecidos por si só, o seguinte esquema ilustra métodos para tal preparação.

Um processo para a fabricação de um composto da fórmula (XI) 20
compreende a etapa de oxidar um composto de fórmula (XII)



em que os substituintes são como definidos para um composto da fórmula (I) (em particular em que X representa CH) e hal representa halo (em particular bromo) com um agente de oxidação (tal como KMnO₄) opcionalmente em um diluente

25
e, se desejado, converter um composto da fórmula (XI) obtido

em um composto diferente da fórmula (XI), e/ou converter um sal obtinível de um composto da fórmula (XI) em um sal diferente do mesmo, e/ou converter um composto livre obtinível da fórmula (XI) em um sal do mesmo, e/ou separar um isômero obtinível de um composto da fórmula (XI) de um ou mais diferentes isômeros obtiníveis da fórmula (XI).

Este processo é particularmente útil para compostos de fórmula (X), em que X representa CH.

Os seguintes exemplos ilustram a invenção sem limitar o escopo da mesma.

Temperaturas são medidas em graus Celsius. A menos que de outra maneira indicado, as reações ocorrem em TA. Aparato de micro-ondas: Emrys Optimizer (Biotage)

As condições de HPLC analíticas são como segue:

Sistema 1: Gradiente linear de 20-100% de solvente A em 5 min + 1,5 min de 100% de solvente A; detecção em 215 nm, taxa de fluxo de 1 mL/min a 30°C. Coluna: Nucleosil 100-3 C18 (70 x 4,0 mm). Solvente A = CH₃CN + TFA a 0,1%; Solvente B = H₂O + TFA a 0,1%.

Sistema 2: 40% de Solvente A durante 5 min e em seguida gradiente linear de 40-100% de solvente A em 5 min + 5 min de 100% de solvente A, taxa de fluxo de 0,8 mL/min. Coluna: C18 XDB (250 x 4,6 mm). Solvente A = CH₃CN; Solvente B = 20 mM de NH₄OAc em H₂O.

Sistema 3: Gradiente linear de 30-100% de solvente A em 4 min + 2 min de 100% de solvente A; taxa de fluxo de 0,8 mL/min. Coluna: Hypersil C18 (250 x 4,6 mm). Solvente A = CH₃CN; Solvente B = H₂O + TFA a 0,1%.

As seguintes abreviações e acrossemias são usadas:

AcOH	ácido acético
Boc ₂ O	anidrido de terc-butoxicarbonila
bp	ponto de ebulição
30	salmoura
CH ₃ CN	acetonitrila
Cs ₂ CO ₃	carbonato de césio

	CuCN	cianeto de cobre (I)
	DCM	diclorometano
	conc.	concentrado
	DIEA	di-isopropiletilamina
5	DMAP	4-(dimetilamino) píridina
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	dimetil formamida
	DMP	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2-(1H)-pirimidinona
10	DMSO	dimetilsulfóxido
	equív	equivalente(s)
	Et ₂ O	dietil éter
	EtOAc	acetato de etila
	EtOH	etanol
15	h	hora(s)
	Hex	hexano
	HCl	ácido clorídrico
	H ₂ O	água
	HPLC	cromatografia líquida de pressão elevada
20	KOH	hidróxido de potássio
	L	litro(s)
	LiAlH ₄	hídreto de alumínio de litio
	LiOH	hidróxido de litio
	mCPBA	ácido m-cloroperbenzoico
25	Me	metila
	MeOH	metanol
	mL	millilitro(s)
	min	minuto(s)
	m.p.	ponto de fusão
30	MPLC	cromatografia líquida de pressão média
	MS	espectro de massa
	NaBH ₄	boroidreto de sódio

	Na_2CO_3	carbonato de sódio
	NaH	hidreto de sódio
	NaHCO_3	bicarbonato de sódio
	NaOH	hidróxido de sódio
5	Na_2SO_4	sulfato de sódio
	NBS	N-bromossuccinimida
	NH_4OAc	acetato de amônio
	NMP	1-metil-2-pirrolidona
	NMR	ressonância magnética nuclear
10	$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio(II)
	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	tetracis(trifenilfosfina) paládio(0)
	$\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$	cloreto de Bis(benzonitrila)paládio(II)
	Ph	fenila
15	PPTS	ácido p-toluenossulfônico
	R _f	<i>ratio of fronts</i> (TLC)
	TA	temperatura ambiente
	SelectFluor	bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-flúor-1,4-diazobiciclo[2.2.2]octano
20	TBTU	tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio
	TFA	CF_3COOH
	THF	tetra-hidrofurano
	TLC	cromatografia de camada fina
25	t _r	tempo de retenção
	wt.	peso

Por conveniência, os seguintes esquemas sintéticos são fornecidos, em que

esquema 1 refere-se aos exemplos 1 - 81

30 esquema 2 refere-se aos exemplos 82 - 84

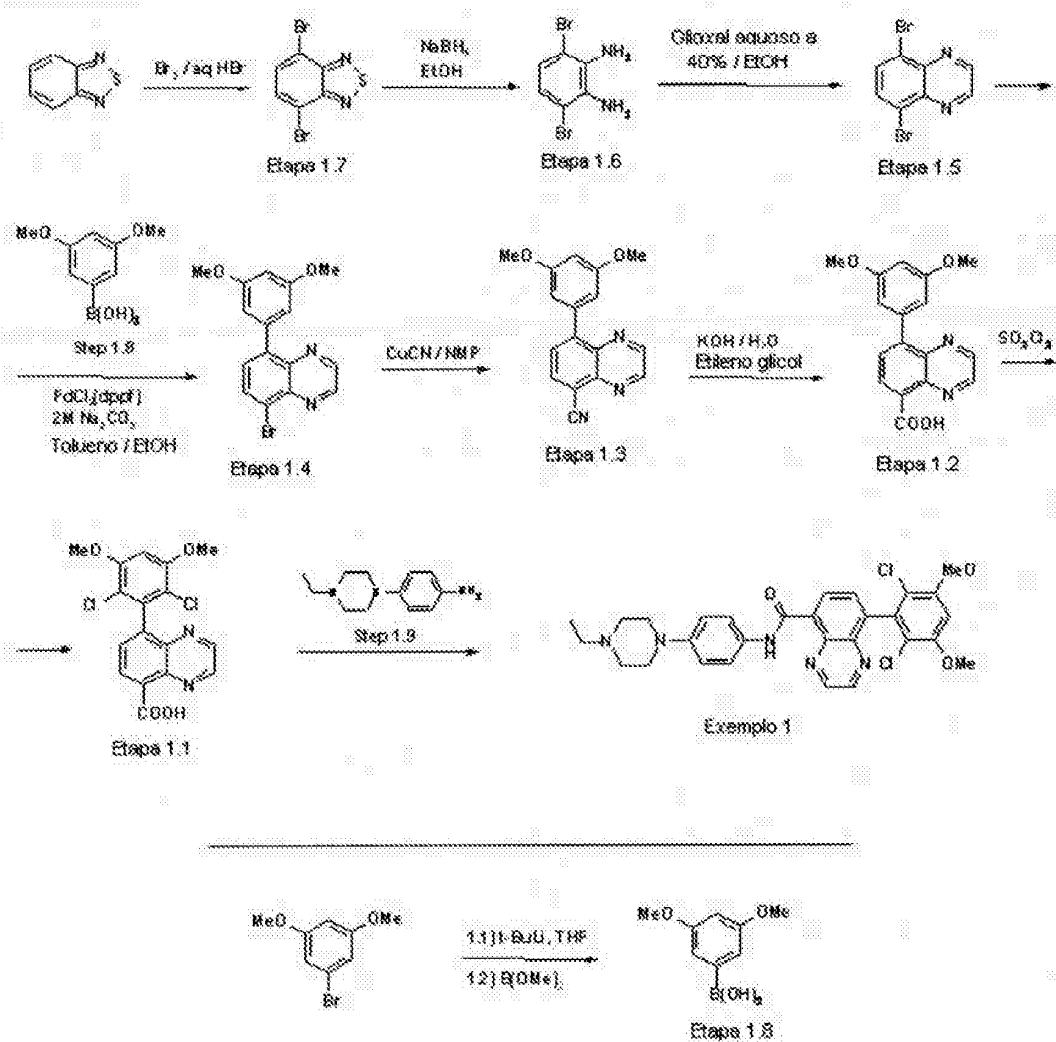
esquema 3 refere-se aos exemplos 85 - 87

esquema 4 refere-se aos exemplos 88 - 96

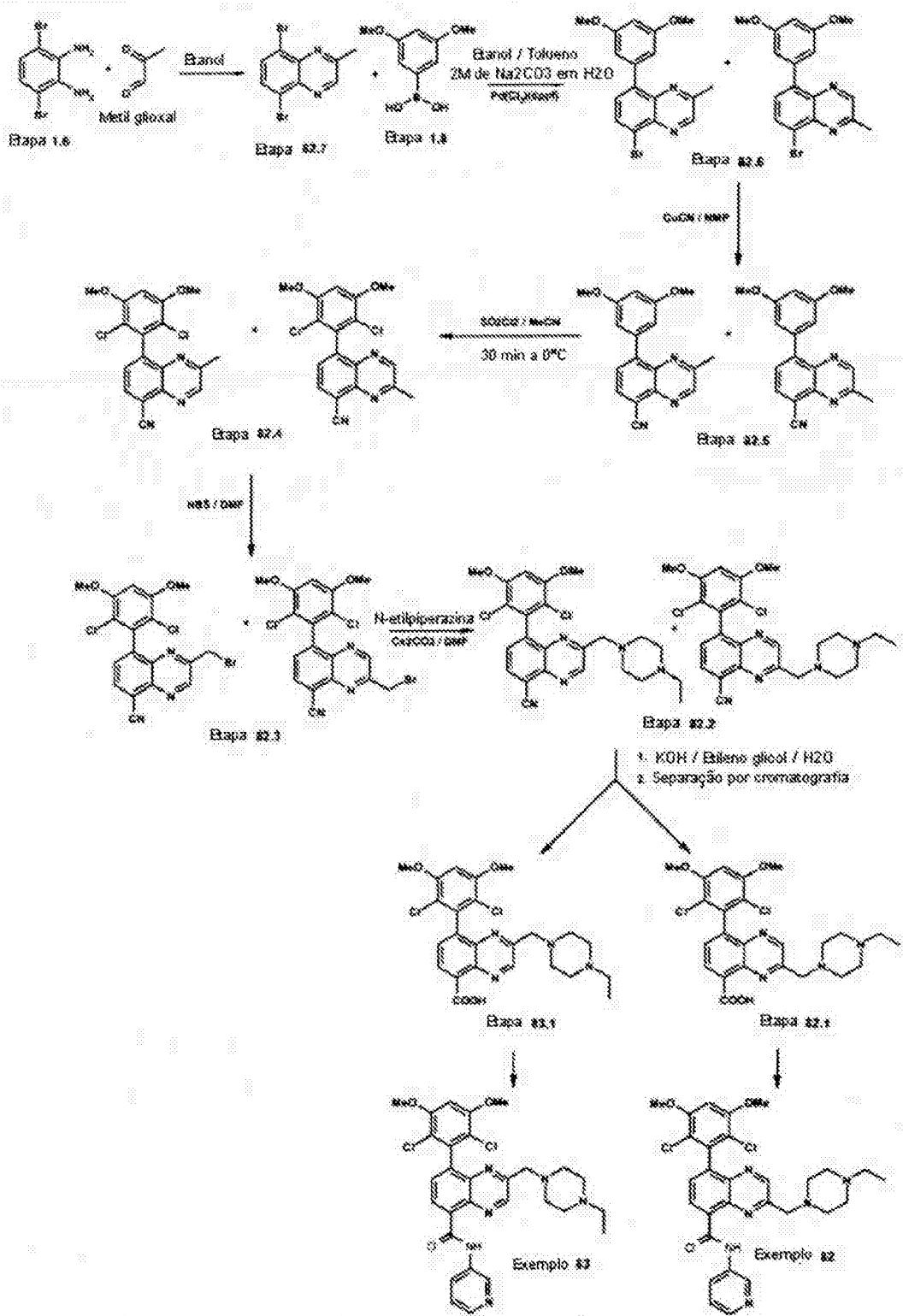
esquema 5 refere-se aos exemplos 174 - 178

esquemas 6 e 7 referem-se aos exemplos 179 - 187

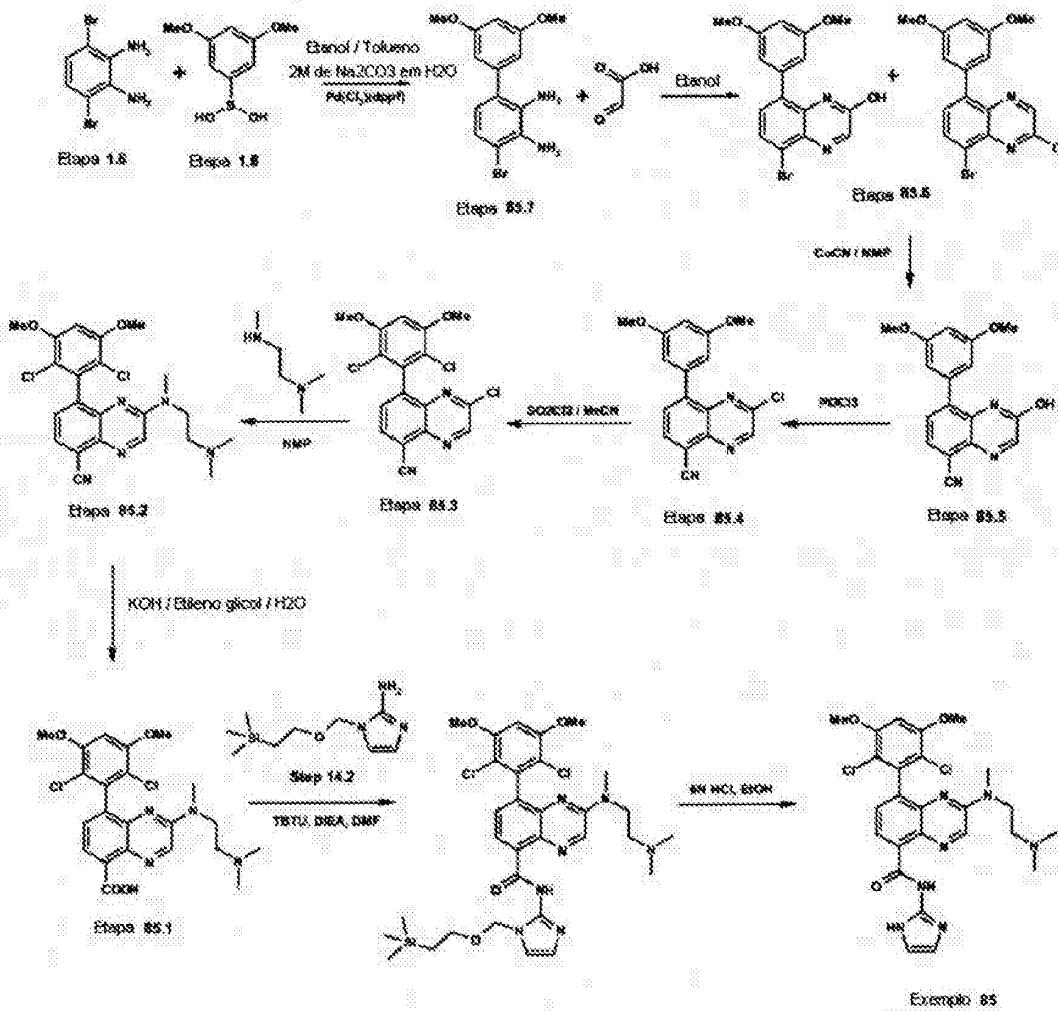
Esquema 1



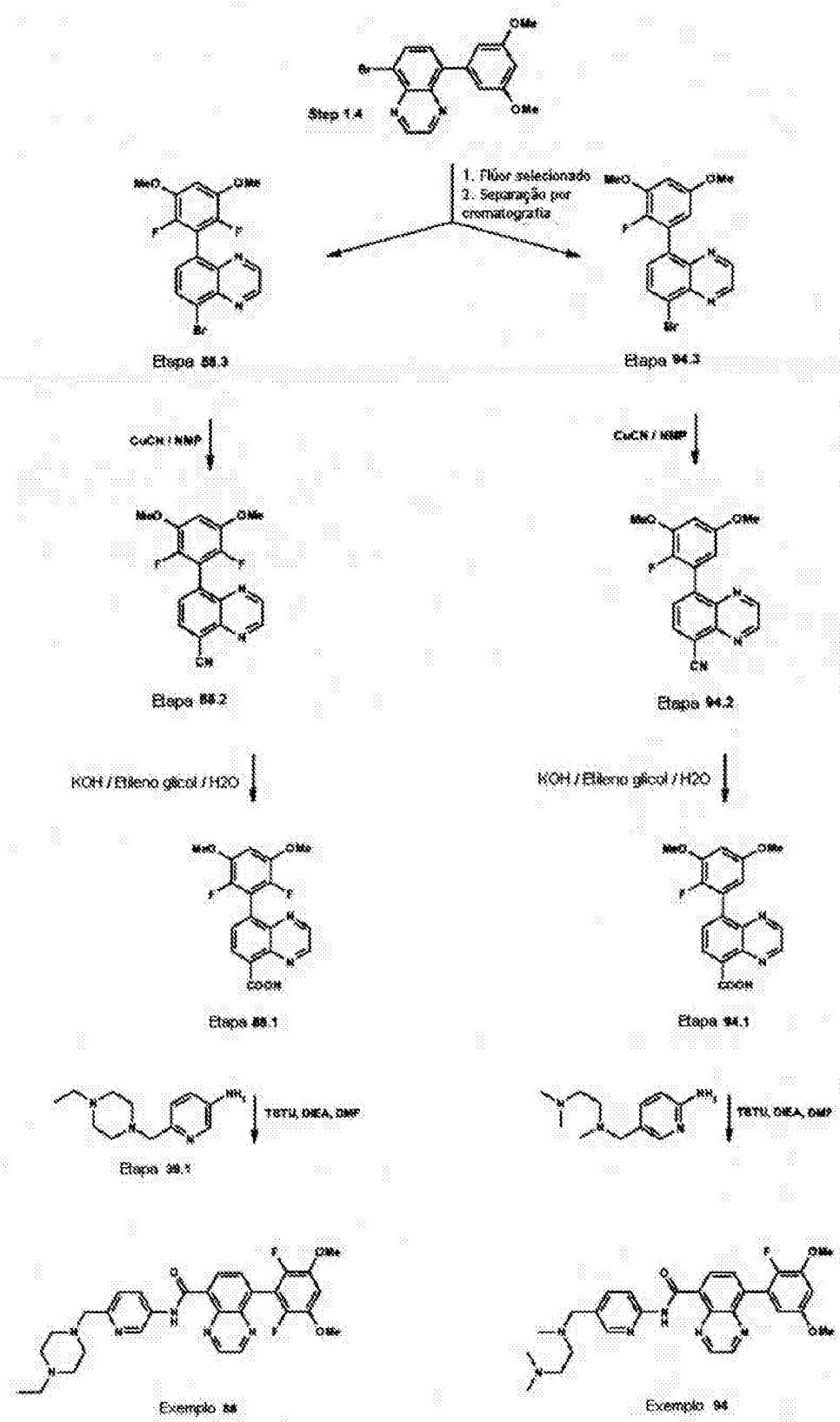
Esquema 2

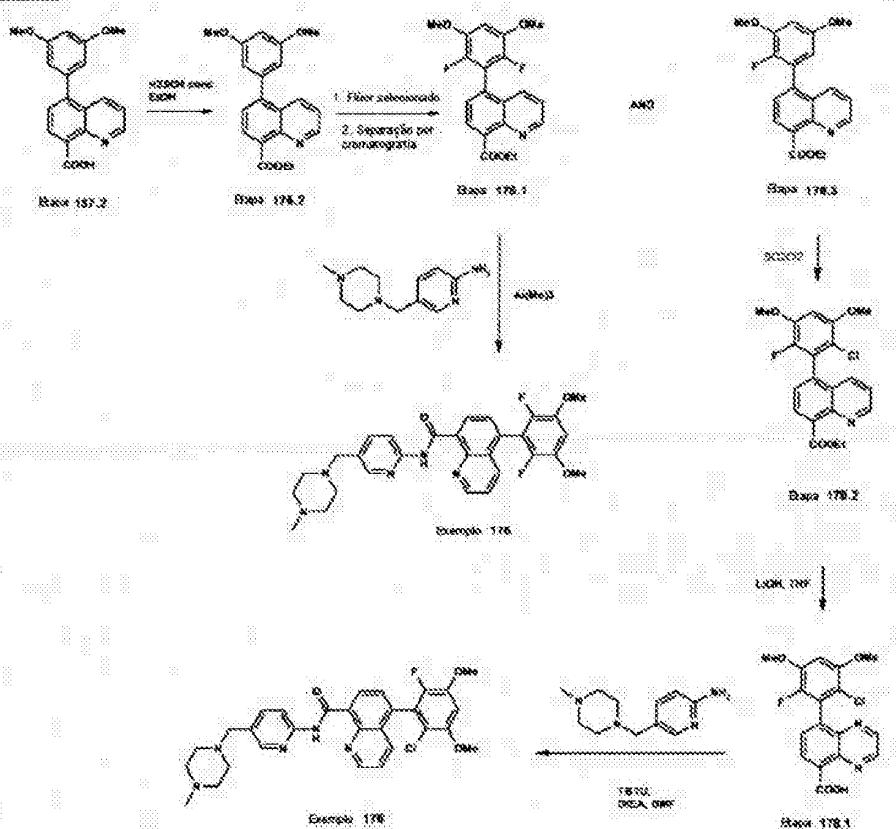
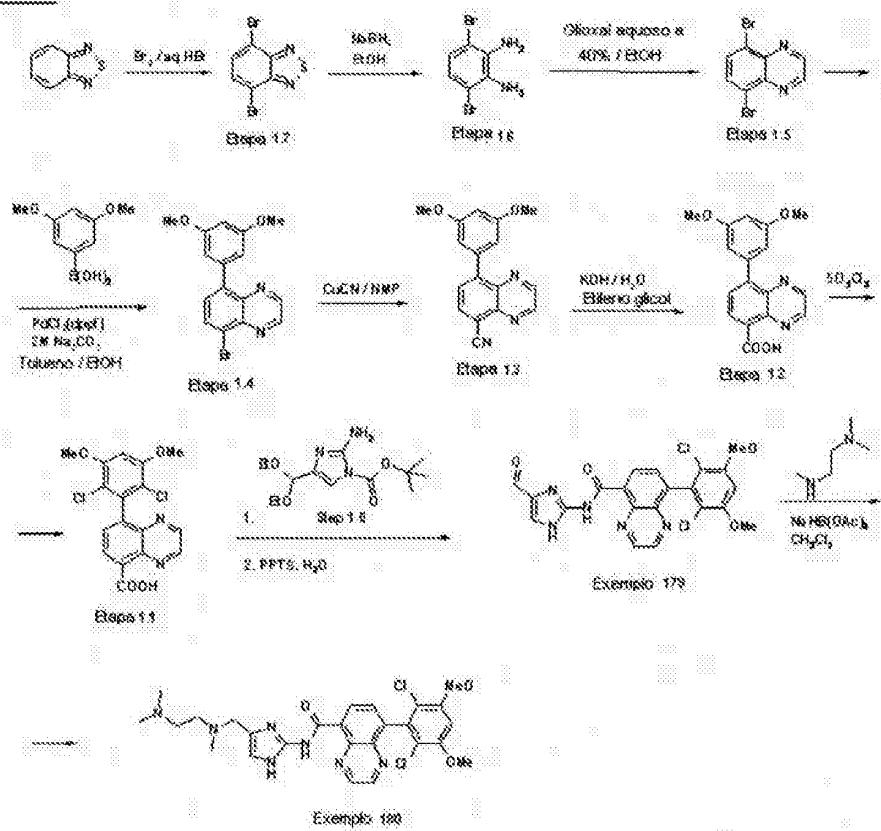


Esquema 3

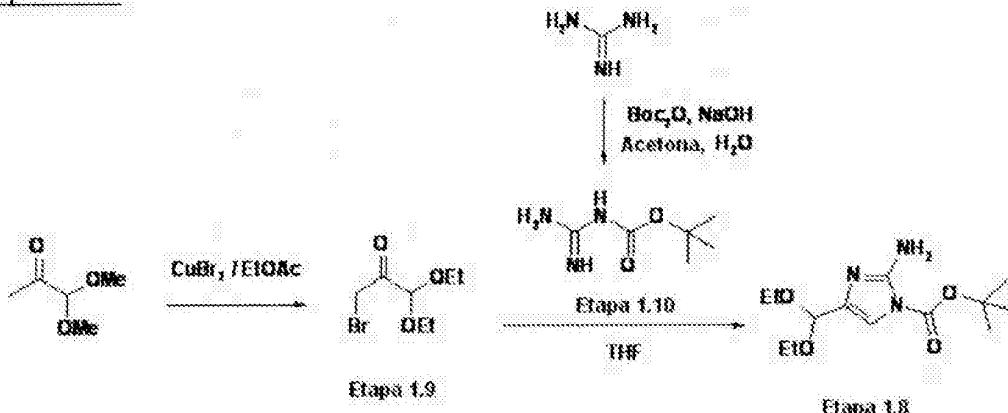


Esquema 4

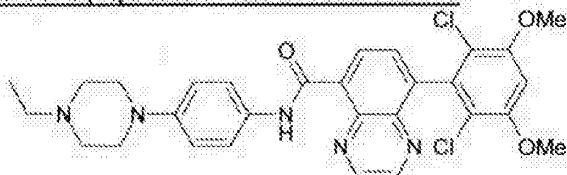


Esquema 5**Esquema 6**

Esquema 7



Exemplo 1: [4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



Uma mistura de anidrido propilfosfônico (50% em DMF, 0,31 mL,

- 5 0,53 mmol, 2 equiv), ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (100 mg, 0,26 mmol) (Etapa 1.1), 4-(4-etilpiperazin-1-il)-anilina (Etapa 1.9) (65 mg, 0,32 mmol, 1,2 equiv), DMAP (2 mg), e Et₃N (0,37 mL, 2,65 mmols, 10 equiv) em DMF (2,0 mL), foi agitada durante 18 h em TA, sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e
10 H₂O. A camada aquosa foi separada e extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por trituração em Et₂O para fornecer o composto do título como um sólido amarelo: ES-MS: 565,9 [M+H]⁺; t_R = 4,26 min (sistema 1).

Etapa 1.1: ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

Cloreto de sulfurila (1,7 mL, 21,3 mmols, 2 equiv) foi adicionado gota a gota a uma suspensão resfriada (5°C) de ácido 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 1.2) (3,3 g, 10,6 mmols) em CH₃CN (30 mL). A mistura reacional foi agitada a 5°C durante 2 h, saciada por adição de H₂O, e concentrada. Trituração do resíduo em H₂O forneceu 4,0 g do com-

posto do título como um sólido branco; ESI-MS: 378,9 [M+H]⁺; t_R = 4,54 min (sistema 1).

Etapa 1.2: ácido 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

KOH (6,0 g, 107 mmol, 10 equiv) foi adicionado a 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrila (Etapa 1.3) (3,12 g, 10,7 mmols) em etileno glicol (30 mL). A mistura reacional foi agitada a 150°C durante 3 h (uma solução foi obtida), deixada resfriar para a TA, diluída com Et₂O/ H₂O, e extraída com Et₂O. A fase aquosa foi acidificada para pH 5 por adição de HCl. Filtração a vácuo da suspensão resultante forneceu 3,3 g do composto do título como um sólido amarelo; ESI-MS: 311,0 [M+H]⁺; t_R = 4,34 min (sistema 1).

Etapa 1.3: 8-(3,5-Dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrila

Uma mistura de 5-bromo-8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina (etapa 1.4) (4,54 g, 13,2 mmols) e CuCN (1,54 g, 17,1 mmols, 1,3 equiv) em NMP (50 mL) foi agitada durante 2 h a 180°C, sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi deixada resfriar para a TA, diluída com EtOAc (solução aquosa a 10% de etilenodiamina) (150 mL), e filtrada para fornecer 1,19 g (batelada 1) do composto do título como um sólido amarelo. O filtrado foi extraído com DCM. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi triturado em EtOAc para fornecer 2,31 g (batelada 2) do composto do título; ESI-MS: 292,1 [M+H]⁺; t_R = 4,53 min (sistema 1).

Etapa 1.4: 5-Bromo-8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina

Uma mistura de ácido 3,5-dimetoxyfenilborônico (Etapa 1.8) (3,38 g, 18,6 mmols) em EtOH (15 mL) foi adicionada gota a gota a uma mistura de 5,8-dibromo-quinoxalina (Etapa 1.5) (10,7 g, 37,1 mmols, 2 equiv), Pd-Cl₂(dpff) (530 mg, 0,7 mmol, 0,03 equiv), Na₂CO₃ (solução em H₂O a 2 M, 37 mL, 74,3 mmols, 4 equiv) em tolueno (100 mL) a 105°C, sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi agitada a 105 °C durante 2 h, deixada resfriar para a TA, diluída com EtOAc e H₂O, filtrada através de uma almofada de celita e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada em vácuo. O produto

bruto foi purificado por trituração em DCM, seguido por cromatografia de coluna de silíca-gel (Hex/EtOAc, 4:1) para fornecer 4,54 g do composto do título como um sólido amarelo; ES-MS: 345,0 [M+H]⁺; t_R = 5,13 min (sistema 1); R_f = 0,17 (Hex/EtOAc, 4:1).

5 Etapa 1.5: 5,8-Dibromo-guinoxalina

Uma solução aquosa a 40% de glioxal (8,8 M, 6,3 mL, 55,1 mmols, 1,3 equiv) foi adicionada a uma suspensão de 3,6-dibromo-benzeno-1,2-diamina (etapa 1.6) (11,3 g, 42,4 mmols) em EtOH (280 mL). A mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante 3 h e deixada resfriar para a TA durante a noite. Filtração a vácuo da mistura reacional forneceu 9,7 g do composto do título como um sólido amarelo; APCI-MS: 286,2 / 288,1 / 290,1 [M-1]⁻; t_R = 4,40 min (sistema 1).

10 Etapa 1.6: 3,6-Dibromo-benzeno-1,2-diamina

NaBH₄ (26 g, 680 mmols, 10 equiv) foi adicionado porção a porção (2h) a uma suspensão vigorosamente agitada de 4,7-dibromo-benzo[1,2,5]tiadiazol (Etapa 1.7) (20 g, 68,0 mmols) em EtOH (400 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio e mantendo a temperatura interna abaixo de 15°C. A mistura reacional foi deixada aquecer para 30°C, agitada durante 1 h, resfriada para 5°C, saciada por adição de H₂O (50 mL), e concentrada. O resíduo foi diluído com Et₂O/H₂O. A suspensão resultante foi filtrada e o filtrado extraído com Et₂O. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi triturado em hexano para fornecer 12 g do composto do título como um sólido branco; ESI-MS: 262,9 / 264,9 / 266,9 [M-H]⁻; t_R = 4,20 min (sistema 1).

15 Etapa 1.7: 4,7-Dibromo-benzo[1,2,5]tiadiazol

Bromo (18,6 mL, 265 mmols, 1,2 equiv) foi adicionado a uma solução em refluxo de 1,2,5-benzotiazol (30 g, 220 mmols) em HBr (48% em H₂O, 150 mL). A mistura reacional foi agitada durante 4 h em refluxo e deixada resfriar para a TA. O sólido resultante foi coletado por filtração a vácuo, lavado com H₂O, secado sob vácuo, e triturado em MeOH para fornecer 63 g do composto do título como um sólido não totalmente branco; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8,00 (s, 2H); t_R = 5,05 min (sistema 1).

Etapa 1.8: ácido 3,5-dimetoxifenilborônico

t-BuLi (1,7 M em pentano, 63 mL, 106 mmols, 2,1 equiv) foi adicionado gota a gota a uma solução resfriada (-78°C) de 3,5-dimetóxi-bromobenzeno (11 g, 50,7 mmols) em THF (400 mL), sob uma atmosfera de argônio. A mistura amarela é agitada durante 45 min a -78°C. Borato de trimetila (20 mL, 179 mmols, 3,5 equiv) foi em seguida adicionado. A mistura reacional incolor foi deixada aquecer para 0°C, saciada por adição de uma solução saturada de NH₄Cl (5 mL), e concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc/NH₄Cl (solução aquosa saturada), e extraído com EtOAc. A fase orgânica foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi triturado em Et₂O para fornecer 6,8 g do composto do título como um sólido branco; ESI-MS: 183,1 [M+H]⁺; t_R = 2,70 min (Sistema 1).

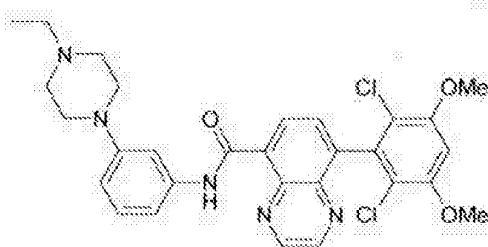
Etapa 1.9: 4-(4-Etilpiperazin-1-il)-anilina

Uma suspensão de 1-etil-4-(4-nitro-fenil)-piperazina (etapa 1.10) (6,2 g, 26,35 mmols) e níquel Raney (2 g) em MeOH (120 mL) foi agitada durante 7 h em TA, sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de celita e concentrada para fornecer 5,3 g do composto do título como um sólido violeta; ESI-MS: 206,1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,15 (DCM/MeOH + NH₃^{aq} a 1%, 9:1).

Etapa 1.10: 1-Etil-4-(4-nitro-fenil)-piperazina

Uma mistura de 1-bromo-4-nitrobenzeno (6 g, 29,7 mmols) e 1-etilpiperazina (7,6 mL, 59,4 mmols, 2 equiv) foi aquecida para 80°C durante 15 h. Após resfriamento para a TA, a mistura reacional foi diluída com H₂O e DCM/MeOH (9:1, v/v). A camada aquosa foi separada e extraída com DCM/MeOH, 9:1. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada (sulfato de sódio), filtrada e concentrada. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna de silício-gel (DCM/MeOH + NH₃^{aq} a 1%, 9:1) forneceu 6,2 g do composto do título como um sólido amarelo; ESI-MS: 236,0 [M+H]⁺; t_R = 2,35 min (pureza: 100%, sistema 1); TLC: R_f = 0,50 (DCM/MeOH + NH₃^{aq} a 1%, 9:1).

Exemplo 2: [3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 1, porém usando 3-(4-etilpiperazin-1-il)-anilina (Etapa 2.1). Purificação do produto bruto por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 96,5:2,5:1) forneceu 147 mg do composto do título como um sólido amarelo: ESI-MS: 565,9 / 567,9 [M+H]⁺; t_R = 4,35 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,30 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 96,5:2,5:1).

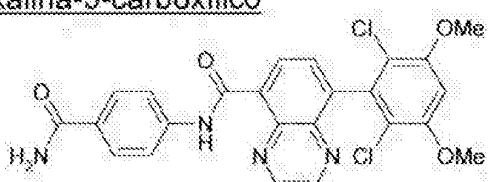
Etapa 2.1: 3-(4-Etilpiperazin-1-il)-anilina

O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na Etapa 1.9, porém usando 1-etil-4-(3-nitro-fenil)-piperazina (Etapa 2.2). Composto do título: ESI-MS: 206,2 [M+H]⁺; t_R = 2,49 min (Sistema 1).

Etapa 2.2: 1-Etil-4-(3-nitro-fenil)-piperazina

Uma mistura de 2-fluor-4-nitrobenzeno (3,2 mL, 29,7 mmols) e 1-etilpiperazina (7,6 mL, 59,4 mmols, 2 equiv) foi aquecida ao refluxo durante 117 h. Após resfriamento para a TA, a mistura reacional foi diluída com H₂O e DCM/MeOH, 9:1. A camada aquosa foi separada e extraída com DCM/MeOH, 9:1. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH, 1:0 → 95:5) forneceu 6 g do composto do título como um óleo marrom: ESI-MS: 236,0 [M+H]⁺; t_R = 2,49 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,26 (DCM/MeOH, 95:5).

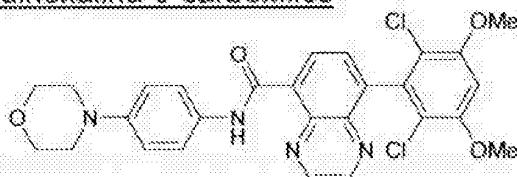
Exemplo 3: (4-carbamoiil-fenil)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no Exemplo 1, porém usando 4-aminobenzamida. Purificação do

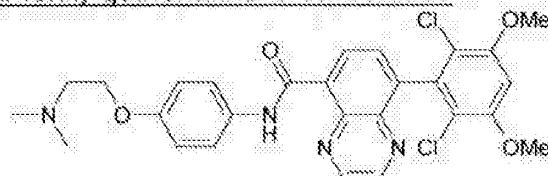
produto bruto por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH, 95:5), seguido por trituração em EtOAc, forneceu o composto do título como um sólido branco: ESI-MS: 496,9 / 498,9 [M+H]⁺; t_R = 4,72 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,17 (DCM/MeOH, 96:5).

5 Exemplo 4: (4-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 1, porém usando N-(4-aminofenil)-morfolina. Purificação do produto bruto por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH, 97,5:2,5) forneceu o composto do título como um sólido vermelho: ESI-MS: 538,9 / 540,9 [M+H]⁺; t_R = 4,61 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,15 (DCM/MeOH, 97,5:2,5).

Exemplo 5: [4-(2-dimetilamino-etóxi)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 1, porém usando 4-(2-dimetilamino-etóxi)-fenilamina (etapa 5.1). Purificação do produto bruto por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 96,5:2,5:1) forneceu o composto do título como um sólido vermelho: ESI-MS: 540,8 / 542,7 [M+H]⁺; t_R = 4,19 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,41 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 96,5:2,5:1).

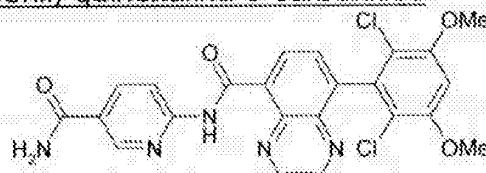
Etapa 5.1: 4-(2-Dimetilamino-etóxi)-fenilamina

Clorídato de 1-cloro-2-dimetilaminoetano (2 g, 21,9 mmols, 1,2 equiv) foi adicionado em uma porção a uma mistura de 4-aminofenol (2 g, 18,3 mmols) e hidróxido de sódio finamente em pó (1,8 g, 45,8 mmols, 2,5 equiv) em DMF (27 mL), sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi agitada durante 17 h em TA. A suspensão escura resultante foi filtrada. O

filtrado foi diluído com DCM (200 mL) e lavado com salmoura (2×50 mL). A fase orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH, 7:3) forneceu 3 g do composto do título como um sólido marrom; API-MS: 181,2 [$\text{M}+\text{H}]^+$;

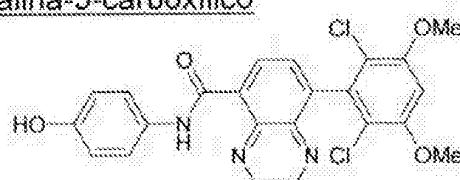
5 TLC: $R_f = 0,18$ (DCM/MeOH, 7:3).

Exemplo 6: (5-carbamoyl-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



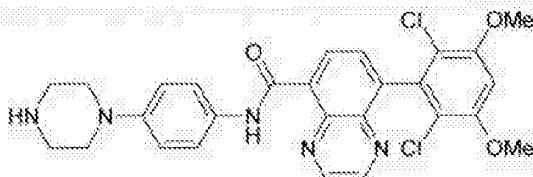
O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 1, porém usando 6-aminonicotinamida. Purificação do produto bruto por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH, 97,5:2,5), seguido por trituração em EtOAc, forneceu o composto do título como um sólido amarelo; ESI-MS: 497,9 / 499,9 [$\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 4,59$ min (sistema 1); TLC: $R_f = 0,12$ (DCM/MeOH, 97,5:2,5).

15 Exemplo 7: (4-hidróxi-fenil)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 1, porém usando 4-aminofenol. Purificação do produto bruto por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH, 95:5), seguido por trituração em DCM, forneceu o composto do título como um sólido amarelo; ESI-MS: 469,9 / 471,9 [$\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 4,71$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0,44$ (DCM/MeOH, 95:5).

Exemplo 8: (4-piperazin-1-il-fenil)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



Uma mistura de terc-butil éster de ácido 4-(4-{[8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonil]-amino}-fenil)-piperazina-1-carboxílico (etapa 8.1) (137 mg, 0,22 mmol) e uma solução a 4 N de HCl em dioxano (5 mL) foi agitada durante 1 h em TA. A mistura reacional foi diluída com DCM

5 e H₂O. A camada aquosa foi separada e extraída com DCM. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi triturado em Et₂O para fornecer 95 mg do composto do título como um sólido vermelho: ESI-MS: 537,9 / 539,9 [M+H]⁺; t_R = 4,01 min (sistema 1).

10 Etapa 8.1: terc-butil éster de ácido 4-(4-{[8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonil]-amino}-fenil)-piperazina-1-carboxílico

O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 1, porém usando terc-butil éster de ácido 4-(4-amino-fenil)-piperazina-1-carboxílico (etapa 8.2). Após preparação com DCM e H₂O, trituração do produto bruto em Et₂O forneceu o composto do título como um sólido amarelo: ES-MS: 637,9 / 639,9 [M+H]⁺; t_R = 5,31 min (Sistema 1).

Etapa 8.2: terc-butil éster de ácido 4-(4-amino-fenil)-piperazina-1-carboxílico

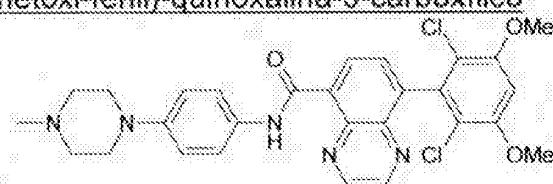
20 Uma suspensão de terc-butil éster de ácido 4-(4-nitro-fenil)-piperazina-1-carboxílico (Etapa 8.3) (1,26 g, 4,1 mmol) e paládio sobre carbono (200 mg) em MeOH (30 mL) foi agitada durante 30 min em TA, sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de celita e concentrada para fornecer 1,1 g do composto do título como um sólido rosa: ESI-MS: 278,2 [M+H]⁺; t_R = 2,85 min (sistema 1).

Etapa 8.3: terc-butil éster de ácido 4-(4-nitro-fenil)-piperazina-1-carboxílico

Di-terc-butil-dicarbonato (1 M em THF, 5,8 mL, 5,8 mmols, 1,2 equiv) foi adicionado a uma solução de 1-(4-nitro-fenil)-piperazina (1 g, 4,8

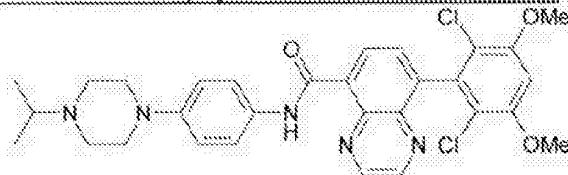
mmols) e trietilamina (1,0 mL, 7,2 mmols, 1,5 equiv) em THF (20 mL). A mistura reacional foi agitada durante 15 min em TA, saciada por adição de H₂O (0,5 mL), e concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc, lavado com uma solução aquosa saturada de NH₄Cl, H₂O e salmoura, secado (sulfato de sódio), filtrado e concentrado. Trituração do produto bruto em Et₂O forneceu 5 1,26 g do composto do título como um sólido amarelo: ES-MS: 308,1 [M+H]⁺; t_R = 5,00 min (Sistema 1).

Exemplo 9: [4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



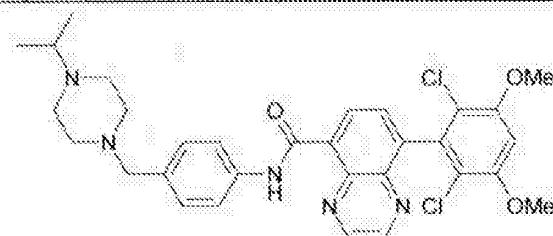
10 O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 1, porém usando 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilina (WO2006000420). Composto do título: ESI-MS: 551,8 / 553,9 [M+H]⁺; t_R = 4,17 min (Sistema 1).

Exemplo 10: [4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 1, porém usando 4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-anilina (WO2006000420). Composto do título: ESI-MS: 579,9 / 581,9 [M+H]⁺; t_R = 4,37 min (sistema 1).

Exemplo 11: [4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no Exemplo 1, porém usando 4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina (Etapa 11.1). Composto do título: ESI-MS: 593,8 / 595,8 [M+H]⁺; t_R = 3,73 min (Sistema 1).

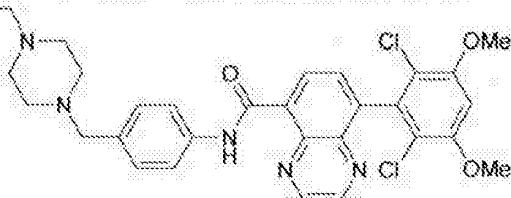
5 Etapa 11.1: 4-(4-Isopropil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina

Uma suspensão de 1-isopropil-4-(4-nitro-benzil)-piperazina (etapa 11.2) (5,7 g, 21,65 mmols) e níquel Raney (2 g) em MeOH (100 mL) foi agitada durante 6 h em TA, sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de celita e concentrada para fornecer 4,9 g do composto do título como um sólido branco: ESI-MS: 234,2.

10 Etapa 11.2: 1-Isopropil-4-(4-nitro-benzil)-piperazina

Uma mistura de 4-nitrobenzilcloro (4,1 g, 23,90 mmol), N-isopropilpiperazina (3,6 g, 28,67 mmols, 1,2 equiv), carbonato de potássio (6,5 g, 47,79 mmols, 2 equiv) e acetona (82 ml) foi agitada durante 16 h em refluxo. A mistura reacional foi deixada resfriar, foi em seguida filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de silíca-gel (DCM/MeOH + NH₃^{aq} a 1%, 9:1) para fornecer 5,7 g do composto do título: ESI-MS: 264,1 [M+H]⁺; TLC: t_R = 1,73 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,34 (DCM/MeOH + NH₃^{aq} a 1%, 9:1).

20 Exemplo 12: [4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 1, porém usando 4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina. Composto do título: ESI-MS: 579,8 / 581,8 [M+H]⁺; t_R = 3,66 min (sistema 1).

25 Etapa 12.1: 4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina

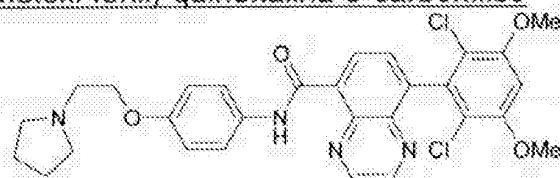
O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 11.1, porém usando 1-etil-4-(4-nitro-benzil)-piperazina (etapa 12.2): ESI-MS: 220,1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,08 (DCM/MeOH + NH₃^{aq} a

1%, 9:1).

Etapa 12.2: 1-Etil-4-(4-nitro-benzil)-piperazina

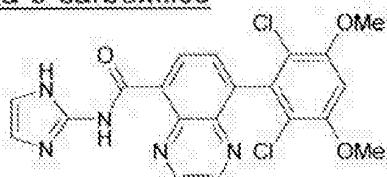
O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 11.2. O composto do título: ESI-MS: 250,1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,31 (DCM/MeOH + NH₃^{aq} a 1%, 9:1).

Exemplo 13: [4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no Exemplo 1, porém usando 4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenilamina (WO n° 2005047273). O composto do título: ESI-MS: 566,8 / 568,8 [M+H]⁺, t_R = 4,37 min (sistema 1).

Exemplo 14: (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



Uma mistura de [1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 14.1) (0,527 g, 0,82 mmol), HCl a 5 N (7 mL), e EtOH (4 mL) foi agitada a 65°C durante 10 h. A mistura reacional foi deixada resfriar para a TA, basificada por adição de uma solução aquosa saturada de Na₂CO₃, e extraída com DCM. A fase orgânica combinada foi lavada com H₂O e salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1) para fornecer 0,288 g do composto do título como um sólido amarelo: ESI-MS: 443,9 / 445,9 [M+H]⁺; t_R = 3,74 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,30 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

Etapa 14.1: [1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

Uma mistura de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 1.1) (0,400 g, 1,06 mmol), 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-ilamina (etapa 14.2) (0,270 g, 1,27 mmol, 1,2 equiv), TBTU (408 mg, 1,27 mmol, 1,2 equiv), DIEA (0,74 mL, 4,23 mmols, 4,0 equiv) em DMF (5 mL) foi agitada durante 2 h em TA, diluída com EtOAc e H₂O, e extraída com EtOAc. Lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, H₂O, e salmoura. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH, 95:5) para fornecer 0,518 g do composto do título como uma espuma amarela: ES-MS: 573,8 / 575,8 [M+H]⁺; t_R = 5,03 min (sistema 1); R_f = 0,19 (DCM₂/MeOH, 95:5).

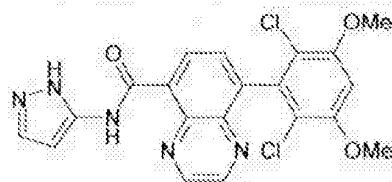
Etapa 14.2: 1-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-ilamina

Uma suspensão de 2-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol (etapa 14.3) (1,84 g, 7,57 mmols) e paládio sobre carbono (200 mg) em MeOH (30 mL) foi agitada durante 40 min em TA, sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de celita e concentrada para fornecer 1,55 g do composto do título: ESI-MS: 214,1 [M+H]⁺; t_R = 3,26 min (sistema 1).

Etapa 14.3: 2-Nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol

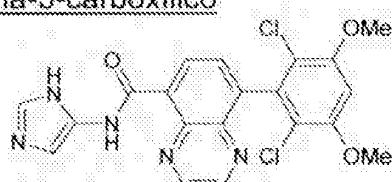
Uma suspensão de 2-nitroimidazol (0,885 g, 7,8 mmol) e hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 0,440 g, 11,0 mmols, 1,4 equiv) em THF (20 mL) foi agitada durante 1,5 h a 5°C, sob uma atmosfera de argônio. Cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetila (1,5 mL, 8,6 mmols, 1,1 equiv) foi em seguida adicionado. A mistura reacional foi agitada durante 2,5 h a 5°C, saciada por adição de uma solução aquosa saturada de NH₄Cl, e extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada foi lavada com H₂O e salmoura, secada (sulfato de sódio), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (Hex/EtOAc, 3:1) para fornecer 1,76 g do composto do título como um óleo amarelo. ES-MS: 244,1 [M+H]⁺; t_R = 4,63 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,19 (Hex/EtOAc, 3:1).

Exemplo 15: (2H-pirazol-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



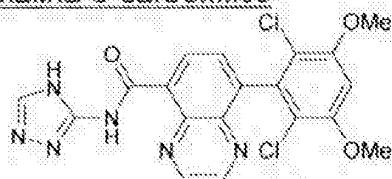
O composto do título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no Exemplo 14, porém usando 5-nitro-1H-pirazol [Janssen, J. W. A. M.; Koeners, H. J.; Kruse, C. G.; Habrakem, Clarisse L. Gorlaeus Lab., Univ. Leiden, Leiden, Neth. Journal of Organic Chemistry (1973), 38(10), 1777-82] em lugar de 2-nitroimidazol na Etapa 14.3. O composto do título: ESI-MS: 443,9 / 445,9 [M+H]⁺; t_R = 4,42 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,22 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

Exemplo 16: (3H-imidazol-4-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



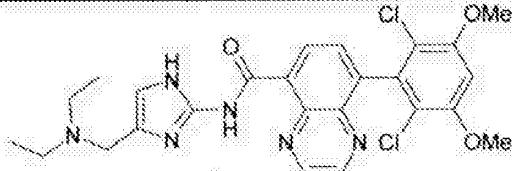
O composto do título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando 4-nitro-imidazol em lugar de 2-nitroimidazol na Etapa 14.3. O composto do título: ESI-MS: 443,9 / 445,9 [M+H]⁺; t_R = 3,66 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,14 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

Exemplo 17: (4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando 3-nitro-1,2,4-triazol em lugar de 2-nitroimidazol na Etapa 14.3. Trituração do produto bruto em DCM forneceu o composto do título: ESI-MS: 444,9 / 446,9 [M+H]⁺; t_R = 4,24 min (sistema 1).

Exemplo 18: (4-diethylaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido

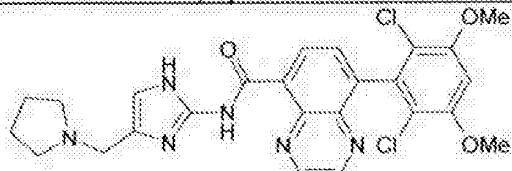
8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

O composto do título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando níquel Raney e MeOH/THF (1:1) em lugar de paládio sobre carbono e MeOH na Etapa 14.2, dietil-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-amina (etapa 18.1) em lugar de 2-nitroimidazol na Etapa 14.3. O composto do título: ESI-MS: 443,9 / 445,9 [M+H]⁺; t_R = 4,42 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,22 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

Etapa 18.1: Dietil-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

Formaldeído (36% em H₂O, 1,0 mL, 13,3 mmols, 1,5 equiv) e di-10 etil amina (0,92 mL, 8,8 mmols) foram adicionados sequencialmente a uma suspensão de 2-nitro-imidazol (1 g, 8,8 mmols) em EtOH (20 mL). A mistura resultante foi aquecida ao refluxo durante 18 h, deixada resfriar para a TA, e concentrada. Trituração do resíduo em Et₂O forneceu uma amostra impura do composto do título que foi usado sem outra purificação.

15 Exemplo 19: (4-pirrolidin-1-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

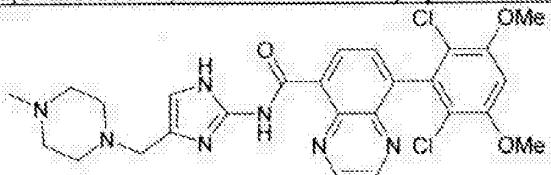


O composto do título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando níquel Raney e MeOH/THF (1:1) em lugar de paládio sobre carbono e MeOH na Etapa 14.2, 2-nitro-4-pirrolidin-1-ilmetil-1H-imidazol (etapa 19.1) em lugar de 2-nitroimidazol na Etapa 14.3. O composto do título: ESI-MS: 526,9 / 528,9 [M+H]⁺; t_R = 3,48 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,30 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 89:10:1).

Etapa 19.1: 2-Nitro-4-pirrolidin-1-ilmetil-1H-imidazol

O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 18.1, porém usando pirrolidina em lugar de dietil amina, e foi obtido como uma amostra impura que foi usada sem outra purificação.

Exemplo 20: [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

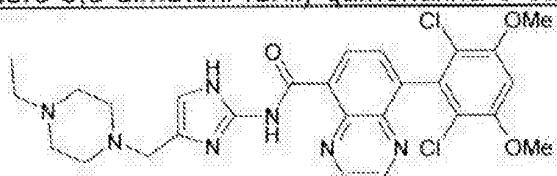


O composto do título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando níquel Raney e MeOH/THF (1:1) em lugar de paládio sobre carbono e MeOH na etapa 14.2, 1-metil-4-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperazina (etapa 20.1) em lugar de 2-nitroimidazol na etapa 14.3. O composto do título: ESI-MS: 555,8 / 557,8 [M+H]⁺; t_R = 3,22 min (sistema 1).

Etapa 20.1: 1-Metil-4-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperazina

O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 18.1, porém usando 1-metilpiperazina em lugar de dietil amina, e foi obtido como uma amostra impura que foi usada sem outra purificação.

Exemplo 21: [4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

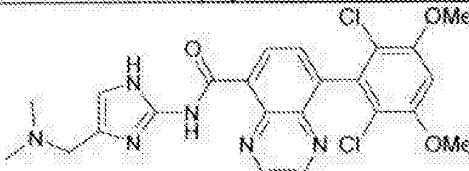


O composto do título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando níquel Raney e MeOH/THF (1:1) em lugar de paládio sobre carbono e MeOH na Etapa 14.2, 1-etil-4-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperazina (etapa 21.1) em lugar de 2-nitroimidazol na etapa 14.3. O composto do título: ESI-MS: 569,8 / 571,8 [M+H]⁺; t_R = 3,29 min (sistema 1).

Etapa 21.1: 1-Etil-4-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperazina

O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 18.1, porém usando 1-etilpiperazina em lugar de dietil amina, e foi obtido como uma amostra impura que foi usada sem outra purificação.

Exemplo 22: (4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

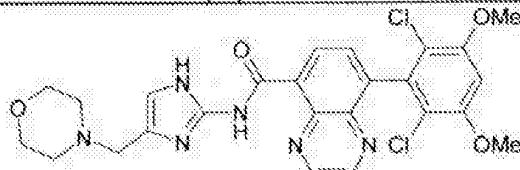


O composto do título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando níquel Raney e MeOH/THF (1:1) em lugar de paládio sobre carbono e MeOH na etapa 14.2, dimetil-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-amina (etapa 22.2) em lugar de 2-nitroimidazol na etapa 14.3. O composto do título: ESI-MS: 500,9 / 502,8 [M+H]⁺; t_R = 3,35 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,40 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 89:10:1).

Etapa 22.1: Dimetil-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 18.1, porém usando dimetil amina em lugar de dietil amina, e foi obtido como uma amostra impura que foi usada sem outra purificação.

Exemplo 23: (4-morfolin-4-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

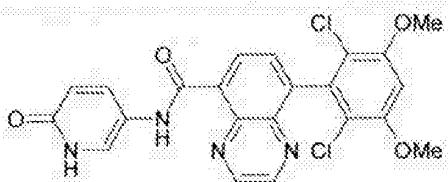


O composto do título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando níquel Raney e MeOH/THF (1:1) em lugar de paládio sobre carbono e MeOH na etapa 14.2, 4-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-morfolina (etapa 23.1) em lugar de 2-nitroimidazol na etapa 14.3. O composto do título: ESI-MS: 542,9 / 544,9 [M+H]⁺; t_R = 3,42 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,23 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 89:10:1).

Etapa 23.1: 4-(2-Nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-morfolina

O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 18.1, porém usando morfolina em lugar de dietil amina, e foi obtido como uma amostra impura que foi usada sem outra purificação.

Exemplo 24: (6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

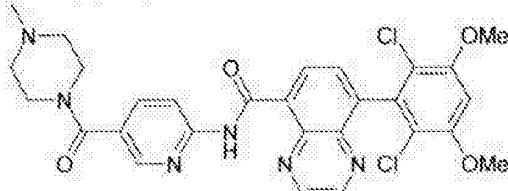


O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 1, porém usando 5-amino-piridin-2-ol (etapa 24.1) e agitando a mistura reacional durante 40 h em TA. Composto do título: ESI-MS: 470,8 / 472,8 [M+H]⁺; t_R = 4,28 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,17 (DCM/MeOH, 95:5).

Etapa 24.1: 5-Amino-piridin-2-ol

Uma suspensão de 2-hidróxi-5-nitropiridina (5 g, 35,7 mmols) e paládio sobre carbono (500 mg) em MeOH (100 mL) foi agitada durante 1 h em TA, sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de celita e concentrada para fornecer 3,8 g do composto do título: ESI-MS: 110,8 [M+H]⁺.

Exemplo 25: [5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando (6-amino-piridin-3-il)-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona (etapa 25.1) (2,4 equiv) e 2,4 equiv de TBTU. Composto do título: ESI-MS: 580,8 / 582,8 [M+H]⁺; t_R = 3,86 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,29 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

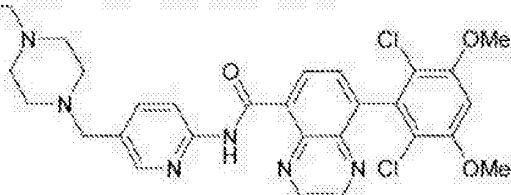
Etapa 25.1: (6-Amino-piridin-3-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-

metanona

O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando ácido 6-amino-nicotínico e 1-metilpiperazina. A mistura reacional foi agitada durante a noite a 0°C. DCM foi usado para diluição e extração em lugar de EtOAc. A fase orgânica seca foi concentrada para fornecer uma amostra impura do composto do título.

que foi usado sem outra purificação.

Exemplo 26: [5-(4-etyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 2 equiv de 5-(4-etyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (etapa 26.1) e agitando a mistura reacional durante 20 h em TA. Composto do título: ESI-MS: 580,8 / 582,8 [M+H]⁺; t_R = 3,63 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,31 (DCM/MeOH/NH₃ 94:5:1).

Etapa 26.1: cloridrato de 5-(4-etyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina

Uma mistura de terc-butil éster de ácido [5-(4-etyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbâmico (etapa 26.2) (0,75 g, 2,8 mmols) e uma solução de HCl a 4 N em dioxano (20 mL) foi agitada durante 72 h em TA e concentrada para fornecer 660 mg do composto do título como um sólido branco; ESI-MS: 221,1 [M+H]⁺; t_R = 0,80 min (sistema 1).

Etapa 26.2: terc-butil éster de ácido [5-(4-etyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbâmico

Uma mistura de 6-terc-butoxicarbonilamino-piridin-3-ilmetil éster de ácido metanossulfônico (etapa 26.3) (0,8 g, 2,6 mmols), N-etylpirazina (0,37 mL, 2,9 mmol, 1,1 equiv), carbonato de césio (1 g, 3,2 mmols, 1,2 equiv), e DMF (10 mL) foi agitada durante 2 h em TA, diluída com EtOAc e H₂O, e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para fornecer um sólido amarelo. Trituração em Et₂O forneceu 0,75 g do composto do título como um sólido branco; ES-MS: 321,2 [M+H]⁺.

Etapa 26.3: 6-terc-butoxicarbonilamino-piridin-3-ilmetil éster de ácido metanossulfônico

Anidrido metanossulfônico (0,854 g, 4,9 mmol, 1,1 equiv) foi adi-

cionado porção a porção a uma mistura resfriada (5°C) de terc-butil éster de ácido (5-hidroximetil-piridin-2-il)-carbâmico (etapa 26.4) (1 g, 4,5 mmols) e trietilamina (0,75 mL, 5,4 mmols, 1,2 equiv) em DCM (20 mL), sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi deixada agitar durante 1 h a 5°C , diluída com EtOAc e H_2O , e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com H_2O e salmoura, secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada para fornecer 1,25 g do composto do título como um sólido branco: $t_R = 2,60$ min (sistema 1).

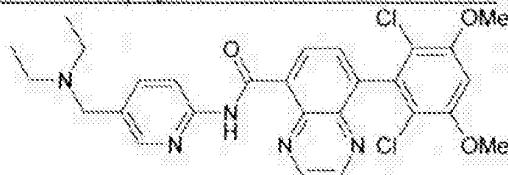
Etapa 26.4: ácido terc-butil (5-hidroximetil-piridin-2-il)-carbâmico

Hidreto de alumínio de litio (1,6 g, 40,9 mmol, 1,1 equiv) foi adicionado porção a porção a uma solução resfriada (5°C) de etil éster de ácido 6-terc-butoxicarbonilamino-nicotínico (etapa 26.5) (9,9 g, 37,2 mmols) em THF (250 mL), sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi agitada durante 1 h a 5°C e saciada por adição sequencial de H_2O (4 mL), solução aquosa de NaOH a 15% (4 mL) e H_2O (12 mL). A mistura resultante foi filtrada através de uma almofada de celita e concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e H_2O , e extraído com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com H_2O e salmoura, secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por trituração em Et_2O para fornecer 5 g do composto do título como um sólido branco: ESI-MS: 223,0 [M-H]⁻; $t_R = 1,75$ min (Sistema 1).

Etapa 26.5: etil éster de ácido 6-terc-butoxicarbonilamino-nicotínico

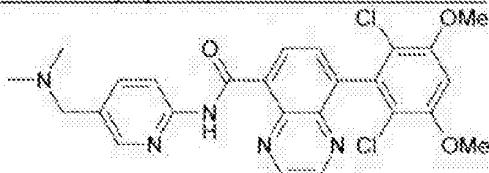
Uma solução de dicarbonato de di-terc-butila (1,7 g, 7,8 mmols, 1,3 equiv) em CH_3CN (20 mL) é adicionada gota a gota a uma suspensão de 6-aminonicotínato de etila (1 g, 6,0 mmols) e DMAP (73 mg, 0,6 mmol, 0,1 equiv) em CH_3CN (10 mL) em TA. A mistura reacional foi agitada durante 4h em TA e concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e H_2O , e extraído com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com H_2O e salmoura, secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de silíca-gel (Hex/EtOAc, 4:1) para fornecer 1,18 g do composto do título como um sólido branco: ES-MS: 265,1 [M-H]⁻; $t_R = 4,61$ min (sistema 1); $R_f = 0,50$ (Hex/EtOAc, 4:1).

Exemplo 27: (5-diethylaminometil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



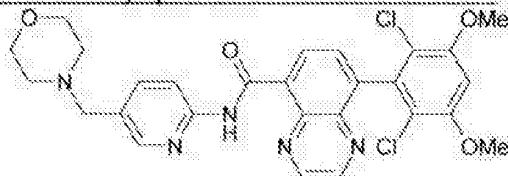
O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 5-diethylaminometil-piridin-2-ilamina (preparado como descrito no exemplo 26, porém usando dietilamina na etapa 26.2) e agitando a mistura reacional durante a noite em TA. Composto do título: ESI-MS: 539,9 / 541,8 [M+H]⁺; t_R = 5,55 min (sistema 1); TLC: R_f = 1,0 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 89:10:1).

Exemplo 28: (5-dimethylaminometil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando cloridrato de 5-dimethylaminometil-piridin-2-ilamina (preparado como descrito no exemplo 26, porém usando cloridrato de dimethylamina na etapa 26.2) e agitando a mistura reacional durante 20 h em TA. Composto do título: ESI-MS: 511,9 / 513,9 [M+H]⁺; t_R = 3,96 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,56 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91:8:1).

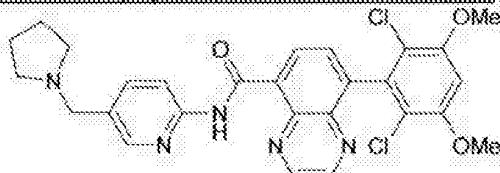
Exemplo 29: (5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando cloridrato de 5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamina (preparado como descrito no exemplo 26, porém usando morfolina na etapa 26.2) e agitando a mistura reacional durante 18 h em TA.

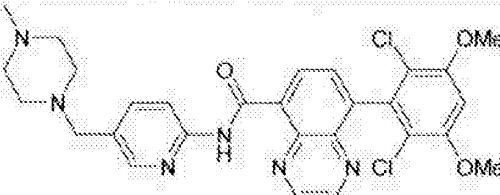
Composto do título: ESI-MS: 553,9 / 555,8 [M+H]⁺; t_R = 3,98 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,61 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91:8:1).

Exemplo 30: (5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



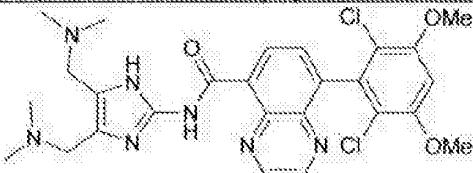
O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando cloridrato de 5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-ilamina (2 equiv, preparado como descrito no exemplo 26, porém usando pirrolidina na etapa 26.2) e agitando a mistura reacional durante 21 h em TA. Composto do título: ESI-MS: 537,9 / 539,9 [M+H]⁺; t_R = 4,16 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,50 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91:8:1).

Exemplo 31: [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando cloridrato de 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (preparado como descrito no exemplo 26 porém usando N-metilpiperazina na etapa 26.2), 2,4 equiv de TBTU e agitando a mistura reacional durante 22 h em TA. Composto do título: ESI-MS: 566,8 / 568,8 [M+H]⁺; t_R = 3,62 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,41 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91:8:1).

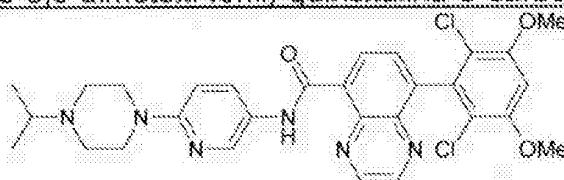
Exemplo 32: (4,5-bis-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



Uma mistura de formaldeído (36% em H₂O, 60 µL, 0,84 mmol,

9,3 equiv), dimetil amina (40% em H₂O, 66 µL, 0,54 mmol, 6 equiv) e (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 14) (40 mg, 0,09 mmol) em n-butanol (2 mL) foi aquecida ao refluxo durante 1,5 h, deixada resfriar para a TA, e concentrada. O resíduo foi diluído com DCM e uma solução saturada aquosa de NaHCO₃. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91:8:1), seguido por trituração em Et₂O, para fornecer 9 mg do composto do título como um sólido amarelo: ES-MS: 557,8 / 559,8 [M+H]⁺; t_R = 3,15 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,09 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91:8:1).

Exemplo 33: [6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilanilina (Etapa 33.1) e agitando a mistura reacional durante 17 h em TA. Composto do título: ESI-MS: 580,8 / 582,8 [M+H]⁺; t_R = 3,75 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,37 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

Etapa 33.1: 6-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilanilina

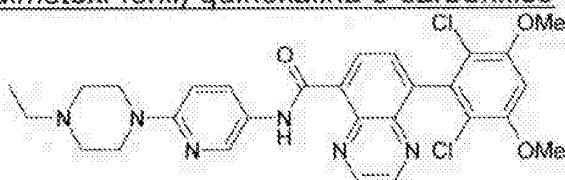
Uma mistura de 1-isopropil-4-(4-nitro-fenil)-piperazina (Etapa 33.2) (1,58 g, 6,32 mmols), ferro (1,4 g, 25,3 mmols, 4 equiv), EtOH (20 mL), H₂O (5 mL) e AcOH (2,5 mL) foi agitada durante 2 h a 90°C. A mistura reacional foi deixada resfriar para a TA, basificada por adição de NH₃ aquosa, filtrada através de uma almofada de celita. O filtrado foi concentrado (para remover EtOH), extraído com EtOAc e DCM, saturado com NaCl e extraído com DCM. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91:8:1) forneceu 1,1 g do composto do título.

como um sólido roxo; ESI-MS: 221,1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,20 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91:8:1).

Etapa 33.2: 1-Isopropil-4-(5-nitro-píridin-2-il)-piperazina

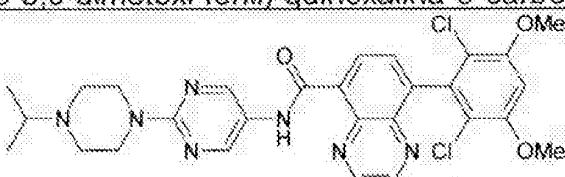
1-Isopropilpiperazina (1,8 mL, 12,7 mmol, 2 equiv) foi adicionada a uma solução resfriada (5°C) de 2-cloro-5-nitropiridina (1 g, 6,3 mmols.) em DCM (5 mL). A mistura reacional foi deixada aquecer para a TA, agitada durante 16 h, diluída com DCM e H₂O. A camada aquosa foi separada e extraída com DCM. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para fornecer 1,58 g do composto do título como um sólido amarelo; ESI-MS: 251,2 [M+H]⁺; t_R = 2,20 min.

Exemplo 34: [6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 6-(4-etilpiperazin-1-il)-piridin-3-ilanilina (preparado como descrito no exemplo 33, porém usando N-etil-piperazina na etapa 33.2) e agitando a mistura reacional durante 72 h em TA. Composto do título: ESI-MS: 566,8 / 568,8 [M+H]⁺; t_R = 3,66 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,37 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

Exemplo 35: [2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-ilamina (etapa 35.1) e agitando a mistura reacional durante 72 h em TA. Composto do título: ESI-MS: 581,7 / 583,7 [M+H]⁺; t_R = 4,18 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,62 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

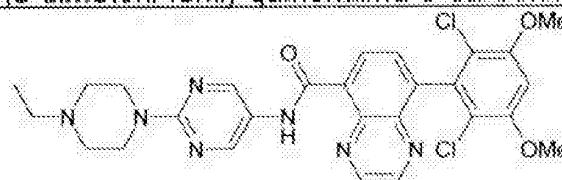
Etapa 35.1: 2-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-ilamina

O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 33.1, porém usando 2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-5-nitropirimidina (etapa 35.2) e agitando a mistura reacional durante 1,5 h. O composto do título: ESI-MS: 222,1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,13 (DCM/MeOH/NH₃^{3d}, 94:5:1).

Etapa 35.2: 2-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-5-nitro-pirimidina

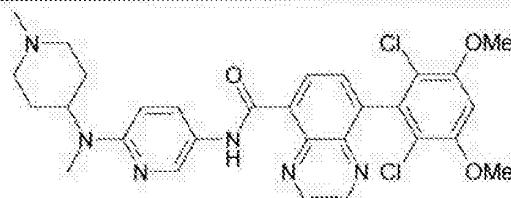
1-Isopropilpiperazina (1,8 mL, 12,7 mmols, 2 equiv) foi adicionada a uma solução resfriada (5°C) de 2-cloro-5-nitropirimidina (1 g, 6,3 mmols,) em DCM (5 mL). A mistura reacional foi agitada durante 20 min a 10 5°C e em seguida diluída com DCM e H₂O. A camada aquosa foi separada e extraída com DCM. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para fornecer 1,41 g do composto do título como um sólido bege: ESI-MS: 252,2 [M+H]⁺; t_R = 1,89 min.

Exemplo 36: [2-(4-ethyl-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-amida de ácido do 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 2-(4-ethyl-piperazin-1-il)-pirimidin-5-ilamina (preparado como descrito no exemplo 35, porém usando N-ethyl-piperazina na etapa 35.2) e agitando a mistura reacional durante 72 h em TA. Composto do título: ESI-MS: 567,9 / 569,9 [M+H]⁺; t_R = 4,11 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,56 (DCM/MeOH/NH₃^{3d}, 94:5:1).

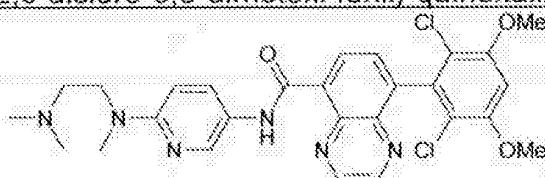
Exemplo 37: {6-[metil-(1-metil-pipendin-4-il)-amino]-piridin-3-il}-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando N-metil-N-(1-metil-pipendin-4-il)-

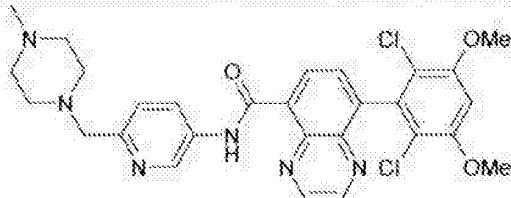
benzeno-1,4-diamina [preparado como descrito no exemplo 33, porém usando metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina na etapa 33.2 e agitando a mistura reacional correspondente durante 15 h em TA] e agitando a mistura reacional durante 3 dias em TA. Composto do título: ESI-MS: 581,0 / 583,2 [M+H]⁺; t_R = 5 3,46 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,18 (DCM/MeOH/NH₃²⁰, 94:5:1).

Exemplo 38: {6-[{(2-dimetilamino-etyl)-metil-amino]-piridin-3-il}-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 5-amino-2-[N-(2-dimetilamino-etyl)-N-metil]-piridina (preparado como descrito no exemplo 33, porém usando N,N,N'-trimetil-etano-1,2-diamina na etapa 33.2 e agitando a mistura reacional correspondente durante 15 h em TA) e agitando a mistura reacional durante 3 dias em TA. Composto do título: ESI-MS: 554,8 / 557,0 [M+H]⁺; t_R = 10 3,58 min (sistema 1).

Exemplo 39: [6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamina (etapa 39.1), e agitando a mistura reacional durante 3 h em TA. O produto bruto foi purificado por trituração com Et₂O. Composto do título: ESI-MS: 566,9 / 569,1 [M+H]⁺; t_R = 3,44 min (Sistema 1).

Etapa 39.1: 6-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamina

Uma suspensão de 1-metil-4-(5-nitro-piridin-2-ilmetil)-piperazina (etapa 39.2) (0,529 g, 2,24 mmols) e níquel Raney (0,1 g) em MeOH (10 mL) 25 foi agitada durante 1 h em TA, sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura

reacional foi filtrada através de uma almofada de celita e concentrada para fornecer 0,448 g do composto do título como um sólido não totalmente esbranquiçado: ESI-MS: 207,2 [M+H]⁺.

Etapa 39.2: 1-Metil-4-(5-nitro-píridin-2-ilmetil)-piperazina

5 Triacetoxiboroidreto de sódio (1,4 g, 6,6 mmol, 2 equiv) foi adicionado porção a porção a uma solução resfriada (5°C) de 5-nitro-píridina-2-carbaldeído (Etapa 39.3) (0,5 g, 3,3 mmol) e N-metil-piperazina (0,4 mL, 3,6 mmol, 1,1 equiv) em DCM (10 mL). A mistura reacional foi deixada aquecer para a TA, agitada durante 16 h, diluída com DCM e solução saturada de 10 NaHCO₃, e extraída com DCM. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91:8:1) para fornecer 0,532 g do composto do título como um sólido amarelo: ESI-MS: 237,2 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,31 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91:8:1).

15 Etapa 39.3: 5-Nitro-píridina-2-carbaldeído

Hidreto de di-isobutilaluminio (1 M em DCM, 44 mL, 44 mmols, 1,3 equiv) foi adicionado gota a gota a uma solução resfriada (-78°C) de etil éster de ácido 5-nitro-píridina-2-carboxílico (etapa 39.4) (6,56 g, 33,5 mmols) em DCM (130 mL), sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi deixada aquecer para 5°C, saciada por adição de uma solução aquosa de tartarato de sódio de potássio, diluída com DCM e H₂O, agitada durante 16 h em TA, e filtrada através de uma almofada de celita. O filtrado foi extraído diversas vezes com DCM. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (EtOAc/Hex, 1:1) para fornecer 2,54 g do composto do título como um sólido bege: ESI-MS: 151,1 [M-H].

Etapa 39.4: etil éster de ácido 5-nitro-píridina-2-carboxílico

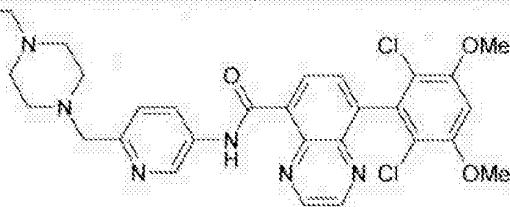
Uma mistura de ácido 5-nitro-píridina-2-carboxílico (etapa 39.5) (5,74 g, 34,2 mmols), H₂SO₄ (1 mL) e EtOH (50 mL) foi agitada durante 1,5 h em refluxo. O resíduo foi diluído com EtOAc e solução saturada de NaHCO₃. A camada aquosa foi separada e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para

fornecer 6,1 g do composto do título como um sólido branco; ES-MS: 197,1 [M+H]⁺; t_R = 3,22 min (Sistema 1).

Etapa 39.5: ácido 5-nitro-piridina-2-carboxílico

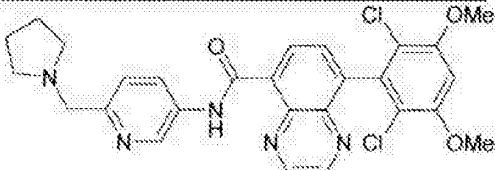
Uma mistura de 2-bromo-5-nitro-piridina (5,8 g, 28,6 mmols) e 5 CuCN (3,3 g, 37,1 mmols, 1,3 equiv) em DMF (50 mL) foi agitada em refluxo durante 15 min, sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi deixada resfriar para a TA, diluída com Et₂O e H₂O. A camada aquosa foi separada e extraída com Et₂O. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi tratado com HCl a 6 N (50 mL) durante 1,5 h em refluxo. A mistura foi vertida em H₂O (200 mL). O sólido branco resultante foi coletado por filtração a vácuo e secado para fornecer 3,1 g do composto do título; ESI-MS: 167,0 [M-H]⁺; t_R = 1,59 min.

Exemplo 40: [6-(4-etyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



15 O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 6-(4-etyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamina (preparado como descrito no exemplo 39, porém usando N-etyl-piperazina na etapa 39.2), e agitando a mistura reacional durante 16 h em TA. O produto bruto foi purificado por trituração com Et₂O. Composto do título; ESI-MS: 580,9 / 583,1 [M+H]⁺; t_R = 3,53 min (sistema 1).

Exemplo 41: (6-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

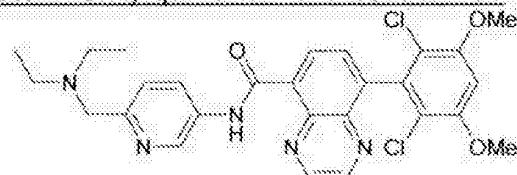


25 O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 6-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-ilamina (preparado como descrito no exemplo 39, porém usando pirrolidina na etapa

39.2), e agitando a mistura reacional durante 1 h em TA. Composto do título: ESI-MS: 538,0 / 540,1 [M+H]⁺; $t_R = 4,22$ min (sistema 1); TLC: $R_f = 0,35$ (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

Exemplo 42: (6-dietilaminometil-piridin-3-il)-amida de ácido 8-

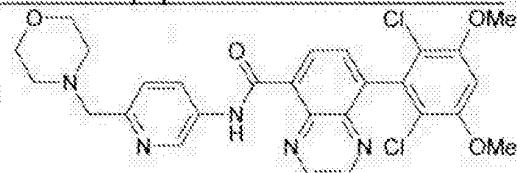
5 (2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 6-dietilaminometil-piridin-3-ilamina (preparado como descrito no exemplo 39, porém usando dietilamina na etapa 39.2), e agitando a mistura reacional durante 18 h em TA. O produto bruto foi purificado por trituração com Et₂O. Composto do título: ESI-MS: 540,0 / 542,1 [M+H]⁺; $t_R = 4,30$ min (sistema 1).

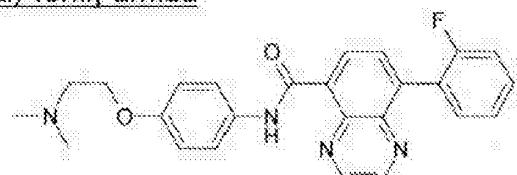
Exemplo 43: (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-amida de ácido 8-

10 (2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamina (preparado como descrito no exemplo 39, porém usando morfolina na etapa 39.2), e agitando a mistura reacional durante 18 h em TA. O produto bruto foi purificado por trituração com Et₂O. Composto do título: ESI-MS: 553,9 / 556,1 [M+H]⁺; $t_R = 4,30$ min (sistema 1).

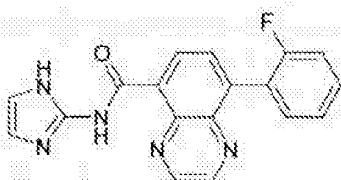
20 Exemplo 44: 8-(2-Fluor-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico ácido [4-(2-dimetilamino-etóxi)-fenil]-amida



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento

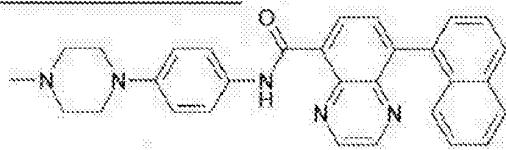
descrito na etapa 14.1, porém agitando a mistura reacional durante a noite e usando 4-(2-dimetilamino-etóxi)-fenilamina (etapa 5.1) e ácido 8-(2-fluor-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico. O último composto foi preparado como descrito nas etapas 1.2 - 1.7, porém usando ácido 2-fluorfenilborônico na etapa 1.4. Composto do título: ESI-MS: 431,0 [M+H]⁺; t_R = 3,93 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,29 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 96:3:1).

Exemplo 45: (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2-fluor-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



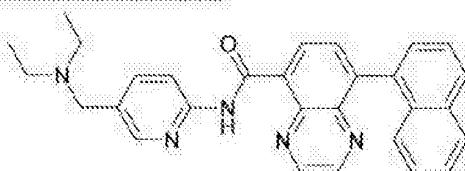
O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 14, porém usando ácido 8-(2-fluor-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 44) na etapa 14.1. Composto do título: ESI-MS: 334,0 [M+H]⁺; t_R = 3,39 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,54 (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 46: [4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico



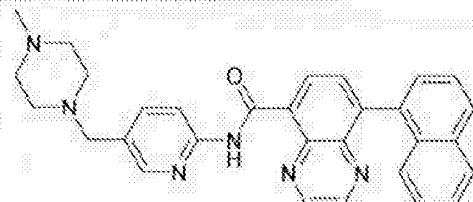
O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém agitando a mistura reacional durante a noite e usando 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilina (WO nº 2006000420) e ácido 8-naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico. O último composto foi sintetizado como descrito nas etapas 1.2 - 1.7, porém usando ácido 1-naftilborônico na etapa 1.4. Composto do título: ESI-MS: 474,0 [M+H]⁺; t_R = 4,34 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,45 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

Exemplo 47: (5-diethylaminometil-piridín-2-il)-amida de ácido 8-naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico



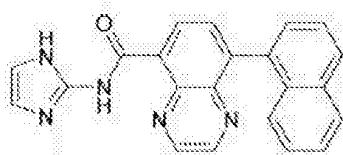
O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém agitando a mistura reacional durante a noite e usando 5-diethylaminometil-piridin-2-ilamina (exemplo 27) e ácido 8-naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 46). Composto do título: ESI-MS: 5 462,0 [M+H]⁺; t_R = 4,35 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,72 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 9:1:8:1).

Exemplo 48: [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico



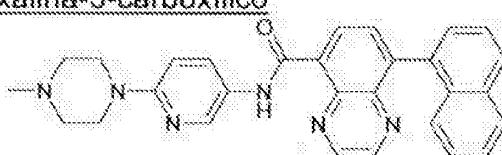
10 O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém agitando a mistura reacional durante 72 h em TA e usando 3 equiv de cloridrato de 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (exemplo 31), TBTU (2,4 equiv) e ácido 8-naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 46). Composto do título: ESI-MS: 489,1 [M+H]⁺; t_R = 3,73 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,08 (DCM/MeOH, 9:1).

15 Exemplo 49: (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico



20 O composto do título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando ácido 8-naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 46). Composto do título: ESI-MS: 366,1 [M+H]⁺; t_R = 3,88 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,43 (DCM/MeOH, 9:1).

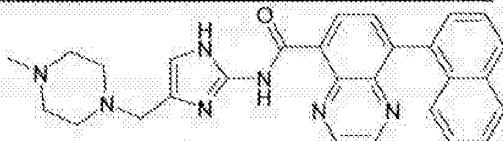
Exemplo 50: [6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento

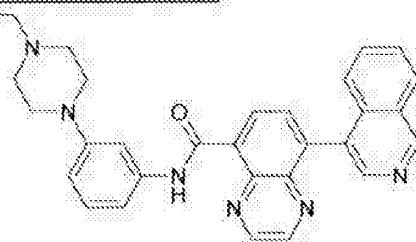
descrito na etapa 14.1, porém agitando a mistura reacional durante 20 h em TA e usando 6-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (preparado como descrito no exemplo 33, porém usando N-metil-piperazina na etapa 33.2) e ácido 8-naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 46). Composto do título:
 5 ESI-MS: 475,0 [M+H]⁺; t_R = 3,76 min (sistema 1).

Exemplo 51: [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico



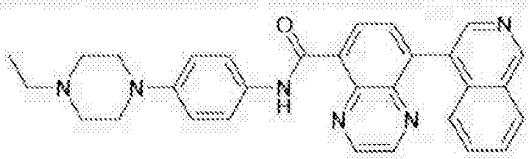
O composto do título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando ácido 8-naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 46) na etapa 14.1, níquel Raney e MeOH/THF (1:1) em lugar de paládio sobre carbono e MeOH na Etapa 14.2 e 1-metil-4-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperazina (etapa 20.1) em lugar de 2-nitroimidazol na etapa 14.3. Composto do título: ESI-MS: 478,1 [M+H]⁺; t_R = 3,36 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,15 (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 52: [3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico



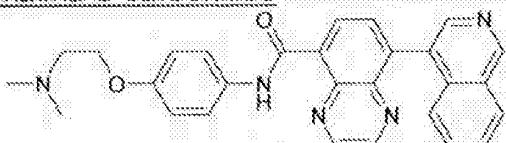
O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 3-(4-etilpiperazin-1-il)-anilina (etapa 2.1) e ácido 8-isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico. O último composto 20 foi sintetizado como descrito nas etapas 1.2 - 1.7, porém usando ácido 4-isoquinolinaborônico na etapa 1.4. Composto do título: ESI-MS: 489,2 [M+H]⁺; t_R = 11,28 min (sistema 2).

Exemplo 53: [4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na Etapa 14.1, porém usando 4-(4-etylpirazin-1-il)-anilina (etapa 1.9) e ácido 8-isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 52). Composto do título: ESI-MS: 489,1 [M+H]⁺; t_R = 10,58 min (Sistema 2).

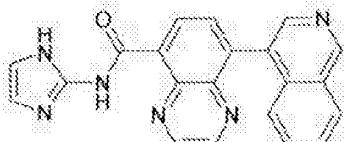
5 Exemplo 54: [4-(2-dimetilamino-etóxi)-fenil]-amida de ácido 8-isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 4-(2-dimetilamino-etóxi)-fenilamina (etapa 5.1) e ácido 8-isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 52).

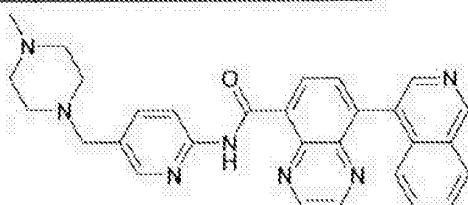
10 Composto do título: ESI-MS: 464,1 [M+H]⁺; t_R = 8,23 min (sistema 2).

Exemplo 55: (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando ácido 8-isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 52) na etapa 14.1. Composto do título: ESI-MS: 367,0 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,17 (DCM/MeOH, 95:5).

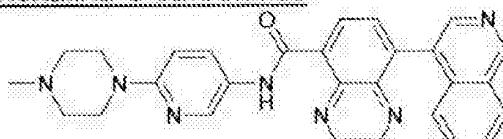
Exemplo 56: [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém agitando a mistura reacional durante 17 h em

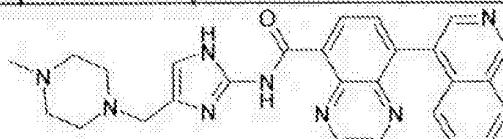
TA, usando 2 equiv de clorídrato de 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (exemplo 31), TBTU (2 equiv) e ácido 8-isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 52). Composto do título: ESI-MS: 490,0 [M+H]⁺; t_R = 2,21 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,17 (DCM/MeOH, 9:1).

5 Exemplo 57: [6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico



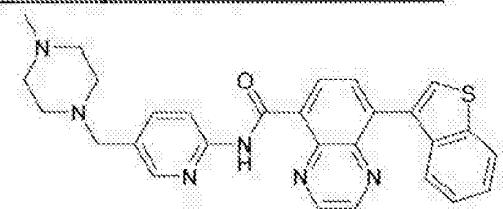
O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na Etapa 14.1, porém agitando a mistura reacional durante 20 h em TA e usando 6-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (preparado como descrito no exemplo 33, porém usando N-metil-piperazina na etapa 33.2) e ácido 8-isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 52). Composto do título: ESI-MS: 476,1 [M+H]⁺; t_R = 1,98 min (sistema 1).

10 Exemplo 58: [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico



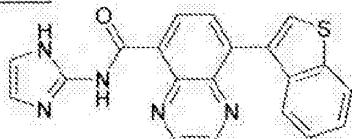
15 O composto do título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando 1-metil-4-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperazina (etapa 20.1) em lugar de 2-nitroimidazol na etapa 14.3, níquel Raney e MeOH/THF (1:1) em lugar de paládio sobre carbono e MeOH na etapa 14.2, e ácido 8-isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 52) na etapa 14.1. Composto do título: ESI-MS: 479,0 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,16 (DCM/MeOH, 9:1).

20 Exemplo 59: [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-benzo[b]tiofen-3-il-quinoxalina-5-carboxílico



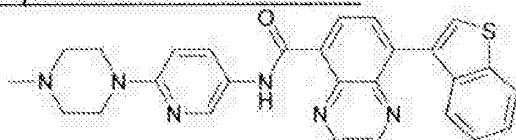
O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém agitando a mistura reacional em TA durante a noite e usando 2 equiv de cloridrato de 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (exemplo 31), TBTU (2 equiv) e ácido 8-benzo[b]tiofen-3-il-quinoxalina-5-carboxílico. O ácido carboxílico foi sintetizado como descrito nas etapas 1.2 - 1.7, porém usando ácido benzotiofeno-3-borônico na etapa 1.4. Composto do título: ESI-MS: 494,9 [M+H]⁺; t_R = 3,77 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,17 (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 60: (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-benzo[b]tiofen-3-il-quinoxalina-5- carboxílico



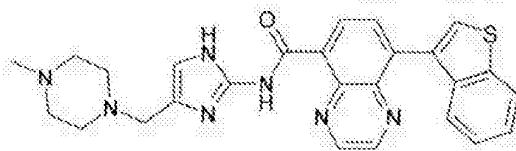
O composto do título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando ácido 8-benzo[b]tiofen-3-il-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 59) na etapa 14.1. Composto do título: ESI-MS: 372,0 [M+H]⁺; t_R = 3,88 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,57 (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 61: [6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-benzo[b]tiofen-3-il-quinoxalina-5-carboxílico



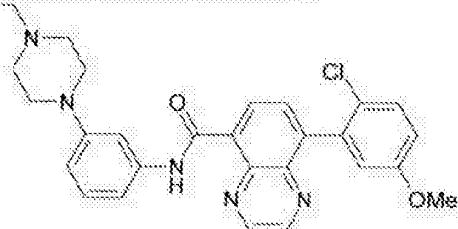
O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém agitando a mistura reacional durante 20 h em TA, usando 6-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (preparado como descrito no exemplo 33, porém usando N-metil-piperazina na etapa 33.2) e ácido 8-benzo[b]tiofen-3-il-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 59). Composto do título: ESI-MS: 481,0 [M+H]⁺; t_R = 3,81 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,40 (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 62: [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-benzo[b]tiofen-3-il-quinoxalina-5-carboxílico



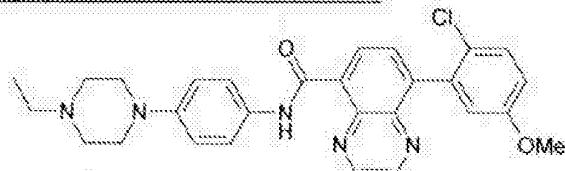
O composto do título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém agitando a mistura reacional durante 20 h a 65°C, usando 1-metil-4-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperazina (etapa 20.1) em lugar de 2-nitroimidazol na etapa 14.3, níquel Raney e MeOH/THF (1:1) em lugar de paládio sobre carbono e MeOH na etapa 14.2, e ácido 8-benzo[b]tiofen-3-il-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 59) na etapa 14.1. Composto do título: ESI-MS: 484,0 [M+H]⁺; t_R = 3,36 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,10 (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 63: [3-(4-etyl-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2-cloro-5-metóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



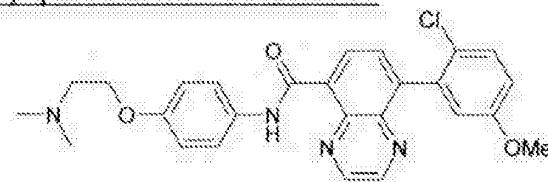
O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 3-(4-etyl-piperazin-1-il)-anilina (etapa 2.1) e ácido 8-(2-cloro-5-metóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico. O último composto foi sintetizado como descrito nas etapas 1.2 - 1.7, porém usando ácido 2-cloro-4-metoxifenilborônico na etapa 1.4. Composto do título: ESI-MS: 502,1 [M]⁺; t_R = 3,57 min (sistema 3).

Exemplo 64: [4-(4-etyl-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2-cloro-5-metóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



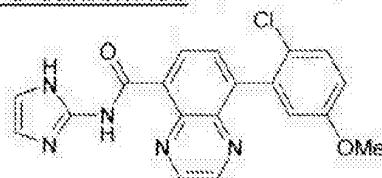
O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 4-(4-etyl-piperazin-1-il)-anilina (etapa 1.9) e ácido 8-(2-cloro-5-metóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 63). Composto do título: ESI-MS: 502,1 [M]⁺; t_R = 3,50 min (sistema 3).

Exemplo 65: [4-(2-dimetilamino-etóxi)-fenil]-amida de ácido 8-(2-cloro-5-metóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



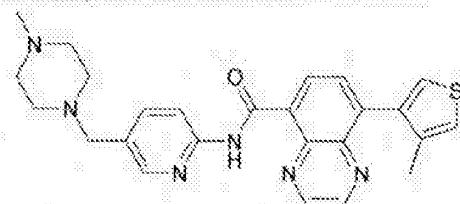
O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 4-(2-dimetilamino-etóxi)-fenilamina (etapa 5.1) e ácido 8-(2-cloro-5-metóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 63). Composto do título: ESI-MS: 476,9 [M]⁺; $t_R = 3,43$ min (sistema 3).

Exemplo 66: (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2-cloro-5-metóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando ácido 8-(2-cloro-5-metóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 63) na etapa 14.1. Composto do título: ESI-MS: 380,0 [M+H]⁺; $t_R = 3,61$ min (sistema 1); TLC: $R_f = 0,36$ (DCM/MeOH, 95:5).

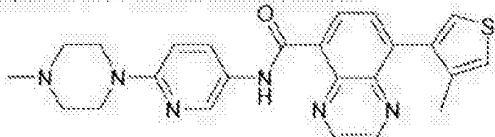
Exemplo 67: [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(4-metil-tiofen-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém agitando a mistura reacional em TA durante a noite, usando 2 equiv de cloridrato de 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (exemplo 31), TBTU (2 equiv) e ácido 8-(4-metil-tiofen-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico. O ácido carboxílico foi sintetizado como descrito nas etapas 1.2 - 1.7, porém usando ácido 4-metil-3-tiofenoborônico na etapa

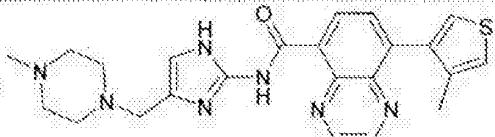
1.4. Composto do título: ESI-MS: 459,1 [M+H]⁺; t_R = 3,41 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,25 (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 68: [6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(4-metil-tiofen-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico



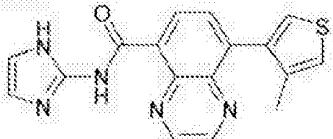
O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém agitando a mistura reacional durante 20 h em TA, usando 6-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (preparado como descrito no exemplo 33, porém usando N-metil-piperazina na etapa 33.2) e ácido 8-(4-metil-tiofen-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 67). Composto do título: ESI-MS: 445,0 [M+H]⁺; t_R = 3,42 min (sistema 1).

Exemplo 69: [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(4-metil-tiofen-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém agitando a mistura reacional durante 16 h a 60°C, usando 1-metil-4-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperazina (etapa 20.1) em lugar de 2-nitroimidazol na etapa 14.3, níquel Raney e MeOH/THF (1:1) em lugar de paládio sobre carbono e MeOH na etapa 14.2, e ácido 8-(4-metil-tiofen-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 67) na etapa 14.1. Composto do título: ESI-MS: 448,0 [M+H]⁺; t_R = 3,00 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,14 (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 70: (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(4-metil-tiofen-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico

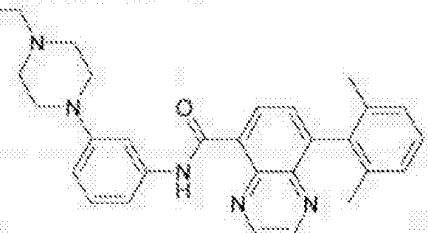


O composto do título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando ácido 8-(4-metil-tiofen-3-il)-

quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 67) na etapa 14.1. Composto do título: ESI-MS: 336,1 [M+H]⁺; $t_R = 3,47$ min (sistema 1); TLC: $R_f = 0,66$ (DCM/MeOH, 9:1).

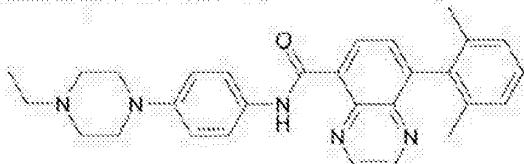
Exemplo 71: [3-(4-etyl-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-

5 dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



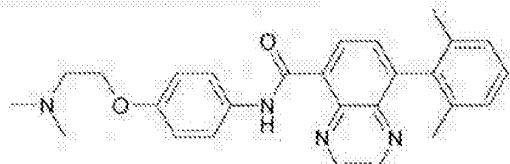
O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na Etapa 14.1, porém usando 3-(4-etyl-piperazin-1-il)-anilina (etapa 2.1) e ácido 8-(2,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico. O ácido carboxílico foi sintetizado como descrito nas etapas 1.2 - 1.7, porém usando ácido 2,6-dimetilfenilborônico e Pd(PPh₃)₄ na etapa 1.4. Composto do título: ESI-MS: 466,2 [M+H]⁺; $t_R = 3,74$ min (sistema 3).

Exemplo 72: [4-(4-etyl-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 4-(4-etyl-piperazin-1-il)-anilina (etapa 1.9) e ácido 8-(2,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 71). Composto do título: ESI-MS: 466,2 [M+H]⁺; $t_R = 3,67$ min (sistema 3).

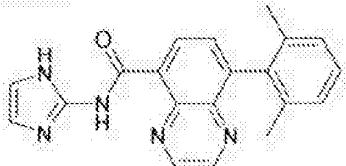
Exemplo 73: [4-(2-dimetilamino-etóxi)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 4-(2-dimetilamino-etóxi)-fenilamina

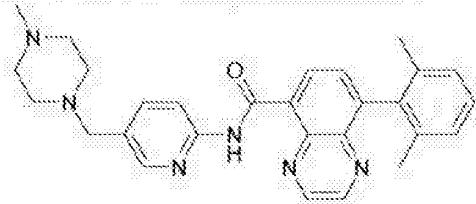
(etapa 5.1) e ácido 8-(2,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 71). Composto do título: ESI-MS: 441,1 [M+H]⁺; t_R = 3,52 min (sistema 3).

Exemplo 74: (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



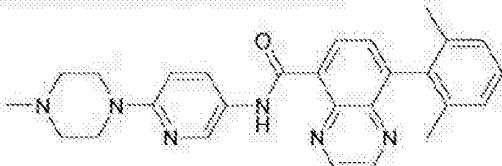
O composto do título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando ácido 8-(2,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 71) na etapa 14.1. Composto do título: ESI-MS: 344,1 [M+H]⁺; t_R = 3,62 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,50 (DCM/MeOH, 95:5).

Exemplo 75: [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém agitando a mistura reacional durante 2 dias em TA, usando 2 equiv de cloridrato de 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (exemplo 31), TBTU (2 equiv) e ácido 8-(2,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 71). Composto do título: ESI-MS: 467,1 [M+H]⁺; t_R = 3,55 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,15 (DCM/MeOH, 9:1).

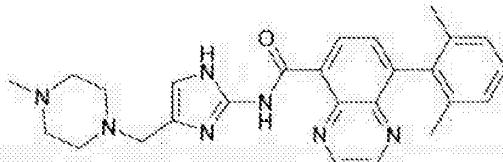
Exemplo 76: [6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém agitando a mistura reacional durante 20 h em TA, usando 6-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (preparado como descri-

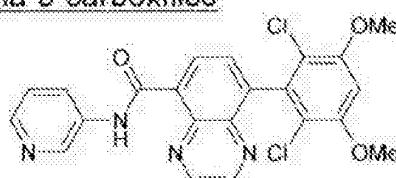
to no exemplo 33, porém usando N-metil-piperazina na etapa 33.2) e ácido 8-(2,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 71). Composto do título: ESI-MS: 453,1 [M+H]⁺; $t_R = 3,55$ min (sistema 1).

Exemplo 77: [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-5-amida de ácido 8-(2,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



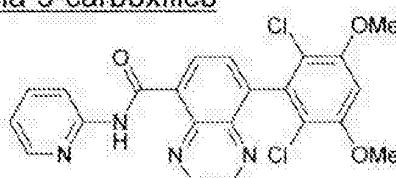
O composto do título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém agitando a mistura reacional a 60°C durante a noite, usando 1-metil-4-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperazina (etapa 20.1) em lugar de 2-nitroimidazol na etapa 14.3 e ácido 8-(2,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 71), e usando níquel Raney e MeOH/THF (1:1) em lugar de paládio sobre carbono e MeOH na Etapa 14.2. Composto do título: ESI-MS: 456,1 [M+H]⁺; $t_R = 3,18$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0,15$ (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 78: piridin-3-ilamida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 3-aminopiridina e agitando a mistura reacional durante 16 h em TA. Composto do título: ESI-MS: 455,0 / 456,9 [M+H]⁺; $t_R = 3,76$ min (sistema 1); TLC: $R_f = 0,35$ (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 96:3:1).

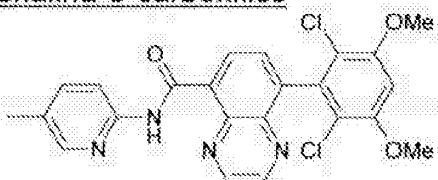
Exemplo 79: piridin-2-ilamida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento

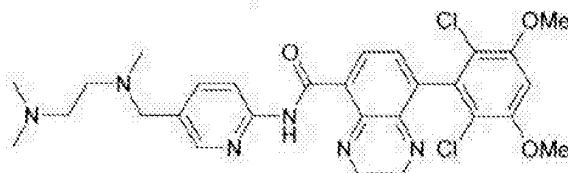
descrito na etapa 14.1, porém usando 2-aminopíridina (2 equiv), TBTU (4 equiv) e agitando a mistura reacional durante 16 h em TA. Composto do título: ESI-MS: 455,0 / 456,9 [M+H]⁺; t_R = 4,47 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,61 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 96:3:1).

5 Exemplo 80: (5-metil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



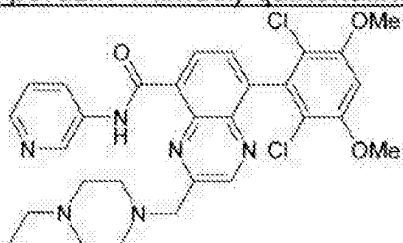
O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 2-amino-5-metilpiridina (2 equiv), TB-TU (4 equiv) e agitando a mistura reacional durante 4 dias em TA. Composto do título: ESI-MS: 469,0 / 470,9 [M+H]⁺; t_R = 4,48 min (sistema 1).

10 Exemplo 81: (5-[(2-dimetilamino-etyl)-metil-amino]-metil)-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



15 O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando N-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-N,N',N"-trimetil-etano-1,2-diamina (preparado como descrito no exemplo 26 porém usando N,N,N'-trimetil-etano-1,2-diamina na etapa 26.2) e agitando a mistura reacional durante 4 dias em TA. Composto do título: ESI-MS: 569,0 / 571,2 [M+H]⁺; t_R = 3,44 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,19 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

20 Exemplo 82: piridin-3-ilamida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-3-(4-etyl-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 3-aminopiridina, ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 82.1) e agitando a mistura reacional durante 12 h em TA. Composto do título: ESI-MS: 581,0 / 583,2 [M+H]⁺; t_R = 3,24 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,38 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 82.1: ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carboxílico

Uma solução de KOH (0,818 g, 14,6 mmols, 10 equiv) em H₂O (20 mL) foi adicionado a 710 mg (1,46 equiv) de uma mistura de 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carbonitrila e 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carbonitrila (etapa 82.2) (710 mg, 1,46 mmol) em etileno glicol (20 mL). A mistura reacional foi agitada a 150°C durante 3 h, deixada resfriar para a TA e lavada com EtOAc (2 x 100 mL). A camada aquosa foi acidificada para pH 3-4 por adição de HCl a 1 N. A suspensão resultante foi filtrada. O filtrado contém ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 83.1). O resíduo no filtro foi triturado em HCl a 1 N (3 mL) e filtrado. O filtrado foi basificado para pH 5 e extraído com DCM (2 x 100 mL). A camada orgânica foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para fornecer 190 mg do composto do título como um sólido branco: ES-MS: 505,0 / 506,6 [M+H]⁺; t_R = 3,46 min (sistema 1).

Etapa 82.2: 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carbonitrila e 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carbonitrila

N-Etilpiperazina (0,308 mL, 2,43 mmols, 1,1 equiv) foi adicionada a uma mistura de 3-bromometil-8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrila e 2-bromometil-8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrila (etapa 82.3) (1 g, 2,21 mmols) e Cs₂CO₃ (3,52 g, 20 mmols, 1,5 equiv) em DMF (50 mL). A mistura reacional foi agitada durante 10 min em TA, saciada por adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (150 mL) e extraída com EtOAc (2 x 300 mL). A fase orgânica foi

lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (150 mL), secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH, 1:0 → 95:5) para fornecer 0,71 g de uma mistura de 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carbonitrila e 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carbonitrila

Etapa 82.3: 3-Bromometil-8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrila e 2-bromometil-8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrila

Uma mistura de 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-3-metil-quinoxalina-5-carbonitrila e 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2-metil-quinoxalina-5-carbonitrila (etapa 82.4) (4,93 g, 13,2 mmols) e NBS (3,52 g, 20 mmols, 1,5 equiv) em DMF (100 mL) foi agitada a 80°C durante 3 h. Mais NBS (2,35 g, 1 equiv) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada a 100° durante 2 h, deixada resfriar para a TA, saciada por adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (250 mL) e extraída com EtOAc (2 x 300 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (150 mL), secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (Hex/EtOAc, 9:1→7:3) para fornecer 2,37 g de uma mistura de 3-bromometil-8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrila e 2-bromometil-8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrila.

Etapa 82.4: 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-3-metil-quinoxalina-5-carbonitrila e 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2-metil-quinoxalina-5-carbonitrila

Cloreto de sulfurila (2,14 mL, 26,6 mmols, 1,8 equiv) foi adicionado gota a gota a uma suspensão resfriada (5°C) de 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-3-metil-quinoxalina-5-carbonitrila e 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-2-metil-quinoxalina-5-carbonitrila (Etapa 82.5) (4,51 g, 14,8 mmols) em CH_3CN (80 mL). A mistura reacional foi agitada a 5°C durante 10 min, saciada por adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (250 mL) e extraída com EtOAc (2 x 300 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de

NaHCO₃ (150 mL), secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (Hex/EtOAc, 9:1 → 2:3) para fornecer 4,93 g de uma mistura de 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-3-metil-quinoxalina-5-carbonitrila e 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2-metil-quinoxalina-5-carbonitrila.

Etapa 82.5: 8-(3,5-Dimetóxi-fenil)-3-metil-quinoxalina-5-carbonitrila e 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-2-metil-quinoxalina-5-carbonitrila

Uma mistura de 8-bromo-5-(3,5-dimetóxi-fenil)-2-metil-quinoxalina e 5-bromo-8-(3,5-dimetóxi-fenil)-2-metil-quinoxalina (etapa 82.6) (6,07 g, 16,9 mmols) e CuCN (1,98 g, 22 mmols, 1,3 equiv) em NMP (50 mL) foi agitada durante 5 h a 160°C, sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi deixada resfriar para a TA, saciada por adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (250 mL) e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (2 x 100 mL), secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (Hex/EtOAc, 9:1 → 2:3) para fornecer 4,51 g de uma mistura de 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-3-metil-quinoxalina-5-carbonitrila e 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-2-metil-quinoxalina-5-carbonitrila.

Etapa 82.6: 8-Bromo-5-(3,5-dimetóxi-fenil)-2-metil-quinoxalina e 5-bromo-8-(3,5-dimetóxi-fenil)-2-metil-quinoxalina

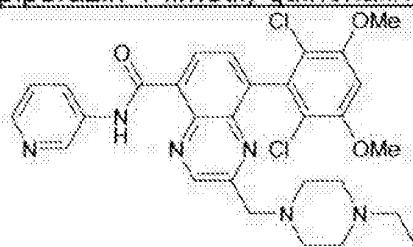
Uma mistura de ácido 3,5-dimetoxifenilborônico (Etapa 1.8) (4 g, 22 mmol) em EtOH (125 mL) foi adicionada gota a gota a uma mistura de 5,8-dibromo-2-metil-quinoxalina (etapa 82.7) (13,2 g, 43,8 mmols, 2 equiv), PdCl₂(dppf) (483 mg, 0,66 mmol, 0,03 equiv), Na₂CO₃ (solução a 2 M em H₂O, 44 mL, 88 mmols, 4 equiv) em tolueno (250 mL) a 105°C, sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi agitada a 105 °C durante 4,5 h, deixada resfriar para a TA, saciada por adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (Hex/EtOAc, 1:0 → 85:15) para fornecer 6,07 g de uma mistura de 8-bromo-5-(3,5-dimetóxi-fenil)-2-metil-quinoxalina e 5-bromo-8-(3,5-dimetóxi-fenil)-2-

metil-quinoxalina.

Etapa 82.7: 5,8-Dibromo-2-metil-quinoxalina

Uma solução aquosa a 40% de metilgioxal (6,7 M, 6,3 mL, 112 mmols, 1,48 equiv) foi adicionada a uma suspensão de 3,6-dibromo-5
benzeno-1,2-diamina (etapa 1.6) (20 g, 75,5 mmols) em EtOH (400 mL). A
mistura reacional foi agitada durante 2 h em TA e durante 0,5 h em refluxo,
deixada resfriar e filtrada para fornecer 7,66 g do composto do título. O filtrado
foi concentrado e o resíduo triturado em EtOAc e filtrado. O filtrado foi
concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-
gel (Hex/EtOAc, 1:0 → 9:1) para fornecer mais 2,15 g do composto do título.
O composto do título: ESI-MS: 300,9 / 302,9 / 304,9 [M+H]⁺; t_R = 4,81 min
(Sistema 1); TLC: R_f = 0,90 (Hex/EtOAc, 1:1).

Exemplo 83: piridin-3-ilamida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-
dimetóxi-fenil)-2-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carboxílico



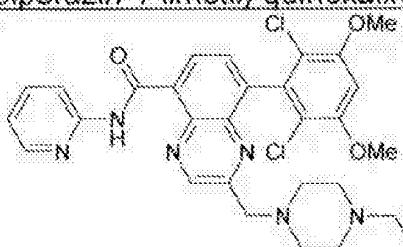
O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 3-aminopiridina, ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 83.1) e agitando a mistura reacional durante 2 dias em TA. Composto do título: ESI-MS: 581,0 / 583,2 [M+H]⁺; t_R = 3,04 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,33 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 83.1: ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carboxílico

Uma solução de KOH (0,818 g, 14,6 mmols, 10 equiv) em H₂O (20 mL) foi adicionada a 710 mg (1,46 equiv) da mistura de quinoxalina-5-carbonitrilas (etapa 82.2) em etileno glicol (20 mL). A mistura reacional foi agitada a 150°C durante 3 h, deixada resfriar para a TA e lavada com EtOAc (2 x 100 mL). A camada aquosa foi acidificada para pH 3-4 por adição de HCl a 1 N. A suspensão resultante foi filtrada. O filtrado foi extraído com

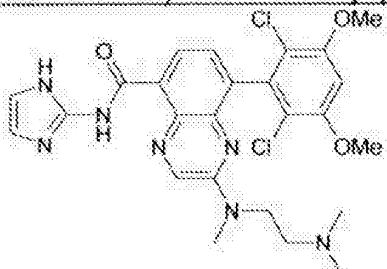
DCM (2×100 mL). A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O resíduo foi triturado em HCl a 1 N (3 mL) e filtrado. O filtrado foi basificado para pH 5 e extraído com DCM (2×100 mL). A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada para fornecer 121 mg do composto do título como um sólido branco: ES-MS: 505,0 / 506,6 [$\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}} = 3,45$ min (sistema 1).

Exemplo 84: piridin-2-ilamida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 2-aminopiridina, ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 83.1) e agitando a mistura reacional durante 2 dias em TA. Composto do título: ESI-MS: 581,0 / 583,2 [$\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}} = 3,62$ min (sistema 1); TLC: $R_f = 0,45$ (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 85: (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etyl)-metil-amino]-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etyl)-metil-amino]-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 85.1) na etapa 14.1. Composto do título: ESI-MS: 544,0 / 545,9 [$\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}} = 3,13$ min (sistema 1); TLC: $R_f = 0,21$ (DCM/MeOH/ NH_3^{aq} , 91:8:1).

Etapa 85.1: ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etyl)-metil-amino]-quinoxalina-5-carboxílico

Uma solução de KOH (268 mg, 4,79 mmols, 10 equiv) em H₂O (2 mL) foi adicionada a 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etyl)-metil-amino]-quinoxalina-5-carbonitrila (etapa 85.2) (220 mg, 0,48 mmol) em etileno glicol (2 mL). A mistura reacional foi agitada a 150°C durante 48 h, deixada resfriar para a TA, diluída com Et₂O/H₂O, e extraída com Et₂O. A fase aquosa foi acidificada para pH 5 por adição de HCl a 6 N. Filtração a vácuo da suspensão resultante forneceu 450 mg do composto do título como um sólido amarelo impuro, que foi usado sem outra purificação: ESI-MS: 479,0 / 480,9 [M+H]⁺; t_R = 3,75 min (Sistema 1).

10 Etapa 85.2: 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etyl)-metil-amino]-quinoxalina-5-carbonitrila

Uma mistura de 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etyl)-metil-amino]-quinoxalina-5-carbonitrila (Etapa 85.3) (210 mg, 0,53 mmol) e N,N,N'-triétileno diamina (0,14 mL, 1,07 mmol, 2 equiv) em NMP (2 mL) foi agitada a 120°C durante 5 min, deixada resfriar, diluída com EtOAc/H₂O e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi triturado em Et₂O para fornecer 225 mg do composto do título como um sólido amarelo: ESI-MS: 460,1 / 461,9 [M+H]⁺; t_R = 3,97 min (sistema 1).

20 Etapa 85.3: 2-Cloro-8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrila

Cloreto de sulfurila (0,08 mL, 0,98 mmol, 2 equiv) foi adicionado gota a gota a uma suspensão resfriada (5°C) de 2-cloro-8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrila (etapa 85.4) (160 mg, 0,49 mmol) em CH₃CN (3 mL). A mistura reacional foi agitada a 5°C durante 10 min, saciada por adição de H₂O, e concentrada. O resíduo foi apreendido em DCM, lavado com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, H₂O e salmoura, secado (Na₂SO₄), filtrado e concentrado. Trituração do resíduo em Et₂O forneceu 163 mg do composto do título como um sólido branco: ESI-MS: 394,0 / 395,6 / 396,3 [M+H]⁺; t_R = 5,13 min (sistema 1).

Etapa 85.4: 2-Cloro-8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrila

Uma mistura de 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-2-hidróxi-quinoxalina-5-carbonitrila (etapa 85.5) (100 mg, 0,33 mmol) e POCl_3 (1 mL) foi agitada a 120 °C durante 3 h, deixada resfriar para a TA e concentrada. O resíduo foi diluído com DCM/ solução aquosa saturada de NaHCO_3 e extraído com DCM. A fase orgânica foi lavada com H_2O e salmoura, secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de silício-gel (Hex/EtOAc, 7:3) para fornecer 90 mg do composto do título como um sólido amarelo: ES-MS: 326,1 [M+H]⁺; $t_{\text{R}} = 5,02$ min (sistema 1); $R_f = 0,34$ (Hex/EtOAc, 7:3).

10 Etapa 85.5: 8-(3,5-Dimetóxi-fenil)-2-hidróxi-quinoxalina-5-carbonitrila

Uma mistura de 5-bromo-8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalin-2-ol e 8-bromo-5-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalin-2-ol (etapa 85.6) (609 mg, 1,7 mmol) (Etapa 1.4) e CuCN (183 mg, 2,0 mmol, 1,2 equiv) em NMP (5 mL) foi agitada a 180 °C durante 2 h. A mistura reacional foi deixada resfriar para a TA, diluída com EtOAc/solução aquosa a 10% de etilenodiamina (25 mL) e extraída com EtOAc. A fase aquosa foi acidificada para pH 5 e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com H_2O e salmoura, secados (Na_2SO_4), filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de silício-gel (Hex/EtOAc, 7:3) para fornecer 103 mg do composto do título como um sólido amarelo: ES-MS: 308,1 [M+H]⁺; $t_{\text{R}} = 4,05$ min (sistema 1); $R_f = 0,35$ (Hex/EtOAc, 7:3).

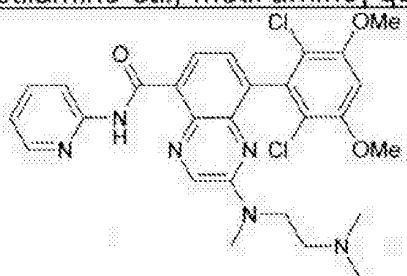
Etapa 85.6: 5-Bromo-8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalin-2-ol e 8-bromo-5-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalin-2-ol

25 Uma mistura de 4-bromo-3',5'-dimetóxi-bifenil-2,3-diamina (etapa 85.7) (1 g, 3,1 mmols) e monoidrato de ácido glicoxilito (313 mg, 3,4 mmols, 1,1 equiv) em EtOH (20 mL) foi agitada em refluxo durante 15 min, deixada resfriar para a TA. O sólido amarelo resultante foi coletado por filtração a vácuo para fornecer 397 mg da mistura título. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de silício-gel (Hex/EtOAc, 1:1) para fornecer mais 225 mg da mistura título.

Etapa 85.7: 4-Bromo-3',5'-dimetóxi-bifenil-2,3-diamina

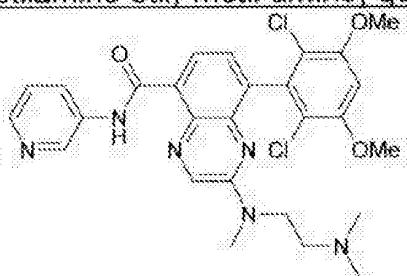
Uma mistura de ácido 3,5-dimetoxifenilborônico (15,1 g, 82,7 mmol, 1,1 equiv) (Etapa 1.8) em EtOH (50 mL) foi adicionada gota a gota a uma mistura de 3,6-dibromo-benzeno-1,2-diamina (20 g, 75,2 mmols) (etapa 1.6), PdCl₂(dppf) (6,1 g, 7,5 mmols, 0,1 equiv), Na₂CO₃ (solução em H₂O a 2 M, 150 mL, 300,8 mmols, 4 equiv) em tolueno (300 mL) a 105°C, sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi agitada a 105 °C durante 3 h, deixada resfriar para a TA, diluída com EtOAc e H₂O e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de silíca-gel (DCM) seguido por trituração em EtOH para fornecer 9,2 g do composto do título como um sólido branco: ES-MS: 323,0 / 325,0 [M+H]⁺; t_R = 4,43 min (sistema 1); R_f = 0,15 (DCM).

Exemplo 86: piridin-2-ilamida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etyl)-metil-amino]-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etyl)-metil-amino]-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 85.1) e 2-aminopiridina. Composto do título: ESI-MS: 555,0 / 557,2 [M+H]⁺; t_R = 3,61 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,42 (DCM/MeOH/NH₃ 94:5:1).

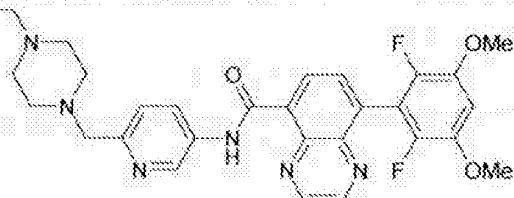
Exemplo 87: piridin-3-ilamida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etyl)-metil-amino]-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento

descrito na etapa 14.1, porém usando ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etyl)-metil-amino]-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 85.1) e 3-aminopiridina. Composto do título: ESI-MS: 555,0 / 557,2 [M+H]⁺; t_R = 3,16 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,20 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

5 Exemplo 88: [6-(4-etyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluor-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na Etapa 14.1, porém usando ácido 8-(2,6-difluor-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 88.1), 6-(4-etyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamina (preparado como descrito no exemplo 39, porém usando N-etyl-piperazina na etapa 39.2), e agitando a mistura reacional durante 3 h em TA. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1). Composto do título: ESI-MS: 549,1 [M+H]⁺; t_R = 3,22 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,13 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

15 Etapa 88.1: ácido 8-(2,6-difluor-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

Uma solução de KOH (2,4 g, 42,8 mmols, 10 equiv) em H₂O (10 mL) foi adicionada a 8-(2,6-difluor-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrila (Etapa 88.2) (1,4 g mg, 4,3 mmols) em etileno glicol (20 mL). A mistura reacional foi agitada a 150°C durante 4 h, deixada resfriar para a TA, diluída com Et₂O/ H₂O, e extraída com Et₂O. A fase aquosa foi acidificada para pH 5 por adição de HCl a 6 N. Filtração a vácuo da suspensão resultante forneceu 1,47 g do composto do título como um sólido marrom, que foi usado sem outra purificação: ESI-MS: 347,1 [M+H]⁺; t_R = 4,22 min (sistema 1).

25 Etapa 88.2: 8-(2,6-Difluor-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrila

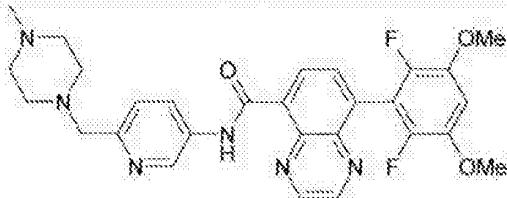
Uma mistura de 5-bromo-8-(2,6-difluor-3,5-dimetóxi-fenil)-

quinoxalina (etapa 88.3) (1,1 g, 2,9 mmols) (etapa 88.3) e CuCN (312 mg, 3,4 mmols, 1,2 equiv) em NMP (10 mL) foi agitada durante 4 h a 150°C, sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi deixada resfriar para a TA, diluída com DCM/(solução aquosa a 10% de etilenodiamina) (100 mL) e extraída com DCM. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi triturado em EtOAc para fornecer 702 mg do composto do título como um sólido bege; ESI-MS: 328,1 [M+H]⁺; t_R = 4,48 min (Sistema 1).

Etapa 88.3: 5-Bromo-8-(2,6-difluor-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina

SelectFluor (20,5 g, 58 mmol, 2 equiv) foi adicionado porção a porção a uma solução de 5-bromo-8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina (etapa 1.4) (10 g, 29 mmols) em CH₃CN (300 mL) em TA. A mistura reacional foi agitada em TA durante 0,5 h, saciada por adição de H₂O e concentrada para remover CH₃CN. A mistura resultante foi diluída com EtOAc/H₂O e filtrada para fornecer um sólido branco (batelada 1). O filtrado foi extraído com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para fornecer a batelada 2. As duas bateladas foram combinadas e purificadas por MPLC de silíca-gel (Hex/EtOAc, 7:3) para fornecer uma amostra de 5-bromo-8-(2-fluor-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina (etapa 94.3) e uma amostra do composto do título que foi também purificado por Trituração em EtOAc para fornecer 2,28 g de um sólido branco. Composto do título: ESI-MS: 381,0 / 382,9 [M+H]⁺; t_R = 4,92 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,26 (Hex/EtOAc, 7:3).

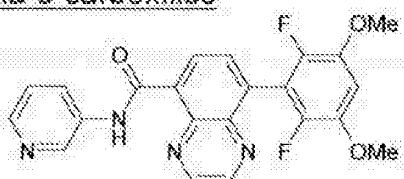
Exemplo 89: [6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluor-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na Etapa 14.1, porém usando ácido 8-(2,6-difluor-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 88.1), 6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-

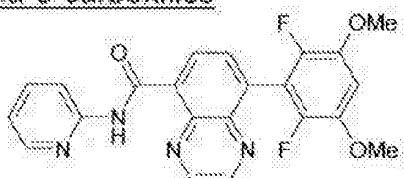
ilamina (etapa 39.1), e agitando a mistura reacional durante 16 h em TA. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1) seguido por trituração em Et₂O. Composto do título: ESI-MS: 535,1 [M+H]⁺; t_R = 3,15 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,13 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

Exemplo 90: piridin-3-ilamida de ácido de 8-(2,6-difluor-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



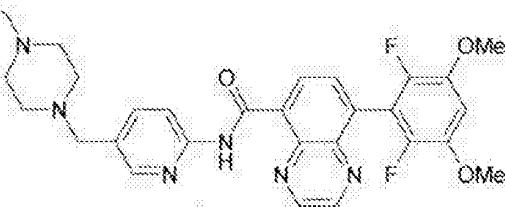
O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando ácido 8-(2,6-difluor-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 88.1), 3-aminopiridina, e agitando a mistura reacional durante 72 h em TA. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 96:3:1) seguido por trituração em Et₂O. Composto do título: ESI-MS: 423,1 [M+H]⁺; t_R = 3,53 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,56 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 96:3:1).

Exemplo 91: piridin-2-ilamida de ácido 8-(2,6-difluor-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



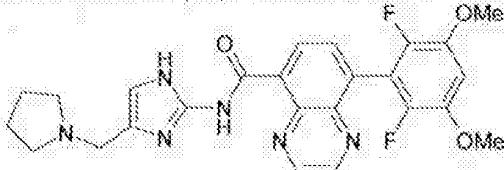
O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando ácido 8-(2,6-difluor-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 88.1), 2-aminopiridina, e agitando a mistura reacional durante 72 h em TA. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 96:3:1), seguido por trituração em Et₂O, uma segunda cromatografia de coluna de sílica-gel (Hex/EtOAc, 1:4) e uma trituração adicional em Et₂O. Composto do título: ESI-MS: 423,1 [M+H]⁺; t_R = 4,21 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,19 (Hex/EtOAc, 1:4).

Exemplo 92: [5-(4-etyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluor-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



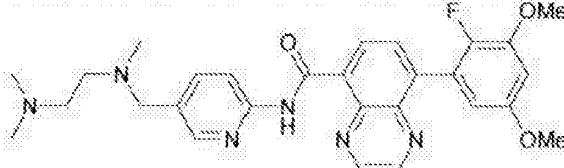
O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando ácido 8-(2,6-difluor-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 88.1), 5-(4-etyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (etapa 26.1), e agitando a mistura reacional durante 48 h em TA e durante 5 h a 50°C após adição de mais 1,2 equív de TBTU. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1). Composto do título: ESI-MS: 549,1 [M+H]⁺; t_R = 3,39 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,24 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

Exemplo 93: (4-pirrolidin-1-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluor-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém agitando a mistura reacional durante 6 h a 65°C e usando ácido 8-(2,6-difluor-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 88.1). 2-Nitro-4-pirrolidin-1-ilmetil-1H-imidazol (etapa 19.1) em lugar de 2-nitroimidazol foi usado na etapa 14.3, e níquel Raney e MeOH/THF (1:1) em lugar de paládio sobre carbono e MeOH na Etapa 14.2. O composto do título: ESI-MS: 495,0 [M+H]⁺; t_R = 3,28 min (sistema 1); TLC: R_f = 0,08 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

Exemplo 94: (5-[(2-dimetilamino-etyl)-metil-amino]-metil)-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando ácido 8-(2-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-

quinoxalina-5-carboxílico (etapa 94.1), N-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (preparado como descrito no exemplo 26 porém usando N,N,N'-trimetil-etano-1,2-diamina na etapa 26.2) e agitando a mistura reacional durante 18 h em TA. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de silica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1). Composto de título: ESI-MS: 519,2 [M+H]⁺; t_R = 3,26 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,13 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

Etapa 94.1: ácido 8-(2-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

Uma solução de KOH (2,95 g, 52,7 mmols, 10 equiv) em H₂O (20 mL) foi adicionada a 8-(2-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrila (etapa 94.2) (1,63 g mg, 5,3 mmols) em etíleno glicol (20 mL). A mistura reacional foi agitada a 150°C durante 5 h, deixada resfriar para a TA, diluída com Et₂O/ H₂O, e extraída com Et₂O. A fase aquosa foi acidificada para pH 3 por adição de HCl. O sólido amarelo resultante foi coletado por filtração a vácuo para fornecer 1,71 g do composto de título: ESI-MS: 329,1 [M+H]⁺; t_R = 4,18 min (Sistema 1).

Etapa 94.2: 8-(2-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrila

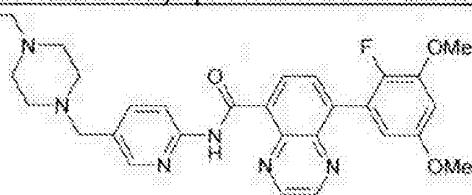
Uma mistura de 5-bromo-8-(2-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina (etapa 94.3) (3,09 g, 8,5 mmols) e CuCN (918 mg, 10,2 mmols, 1,2 equiv) em NMP (30 mL) foi agitada durante 6,5 h a 160°C, sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi deixada resfriar para a TA, diluída com DCM/(solução aquosa a 10% de etilenodiamina) (200 mL, v/v 1:1), filtrada através de celita e o filtrado extraído com DCM. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi triturado em DCM para fornecer 1,63 g do composto de título como um sólido branco: ESI-MS: 310,1 [M+H]⁺; t_R = 4,41 min (Sistema 1).

Etapa 94.3: 5-bromo-8-(2-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina

SelectFluor (20,5 g, 58 mmols, 2 equiv) foi adicionado porção a porção a uma solução de 5-bromo-8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina (etapa 1.4) (10 g, 29 mmols) em CH₃CN (300 mL) em TA. A mistura reacional foi

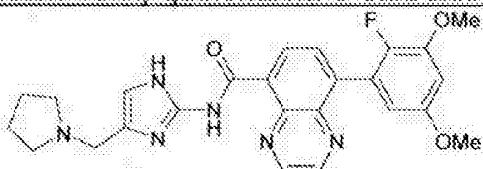
agitada em TA durante 0,5 h, saciada por adição de H₂O e concentrada para remover CH₃CN. A mistura resultante foi diluída com EtOAc/H₂O e filtrada para fornecer um sólido branco (batelada 1). O filtrado foi extraído com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para fornecer a batelada 2. As duas bateladas foram combinadas e purificadas por MPLC de sílica-gel (Hex/EtOAc, 7:3) para fornecer uma amostra de 5-bromo-8-(2,6-difluoro-3,5-imetóxi-fenil)-quinoxalina (etapa 88.3) e uma amostra do composto de título que foi também purificado por trituração em EtOAc para fornecer 2,42 g de um sólido branco. Composto de título: ESI-MS: 364,9 [M+H]⁺; t_R = 4,95 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,34 (Hex/EtOAc, 7:3).

Exemplo 95: [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando ácido 8-(2-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 94.1), cloridrato de 5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (etapa 26.1) e agitando a mistura reacional durante 6 dias em TA. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1). Composto de título: ESI-MS: 531,2 [M+H]⁺; t_R = 3,40 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,19 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

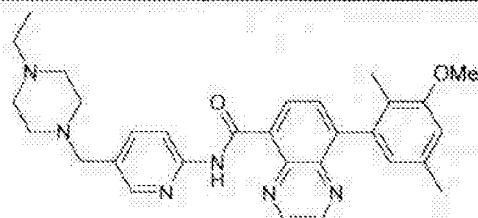
Exemplo 96: (4-pirrolidin-1-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém agitando a mistura reacional durante 6 h

a 65°C e usando ácido 8-(2-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 94.1), 2-Nitro-4-pirrolidin-1-ilmetil-1H-imidazol (etapa 19.1) em lugar de 2-nitroimidazol foi usado na etapa 14.3, e níquel Raney e MeOH/THF (1:1) em lugar de paládio sobre carbono e MeOH na etapa 14.2. O composto de título: ESI-MS: 477,2 [M+H]⁺; t_R = 3,28 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,11 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

Exemplo 97: [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(3-metóxi-2,5-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na Etapa 14.1, porém usando ácido 8-(3-metóxi-2,5-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 97.1), cloridrato de 5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (etapa 26.1) e agitando a mistura reacional durante 24 h em TA. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1). Composto de título: ESI-MS: 511,1 [M+H]⁺; t_R = 3,75 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,29 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

Etapa 97.1: ácido 8-(3-metóxi-2,5-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

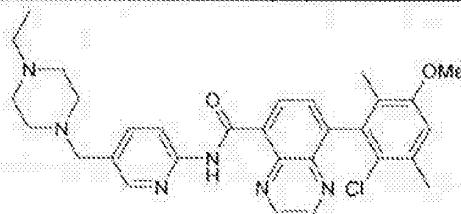
O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos nas etapas 1.2 a 1.4, porém com as seguintes modificações. Na etapa 1.2, a mistura reacional foi agitada a 150°C durante 4 h. Na etapa 1.3, a mistura reacional foi agitada a 160°C durante 5 h; DCM foi usado em lugar de EtOAc; o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (Hex/EtOAC, 1:1). Ácido 3-metóxi-2,5-dimetil-fenil borônico (etapa 97.2) foi usado na etapa 1.4. Composto de título: ESI-MS: 309,2 [M+H]⁺; t_R = 4,71 min (Sistema 1).

Etapa 97.2: ácido 3-metóxi-2,5-dimetil-fenil borônico

O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento

descrito na etapa 1.8, porém usando 1-bromo-3-metóxi-2,5-dimetil-benzeno (Journal of Organic Chemistry 1992, 57(10), 2774-83). O composto de título foi obtido como uma amostra impura e usados sem outra purificação.

Exemplo 98: [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-cloro-5-metóxi-3,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

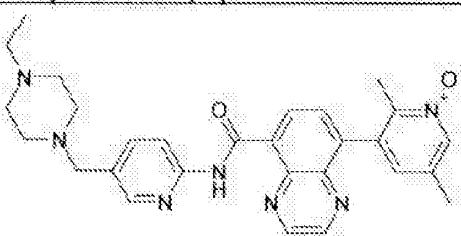


O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando ácido 8-(2-cloro-5-metóxi-3,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 98.1), cloridrato de 5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (etapa 26.1) e agitando a mistura reacional durante 20 h em TA. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃ ^{aq}, 94:5:1). Composto de título: ESI-MS: 545,0 [M+H]⁺; t_R = 3,91 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,23 (DCM/MeOH/NH₃ ^{aq}, 94:5:1).

Etapa 98.1: ácido 8-(2-cloro-5-metóxi-3,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

Cloreto de sulfurila (29 μ L, 0,37 mmol) em CH₃CN (1 mL) foi adicionado gota a gota a uma suspensão resfriada (-5°C) de ácido 8-(3-metóxi-2,5-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 97.1) (113 mg, 0,37 mmol) em CH₃CN (4 mL). A mistura reacional foi agitada durante 10 min a -5°C, saciada por adição de H₂O (1 mL) e filtrada para fornecer 42 mg do composto de título como um sólido amarelo. Composto de título: ESI-MS: 343,0 [M+H]⁺; t_R = 4,90 min (Sistema 1).

Exemplo 99: [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,5-dimetil-1-óxi-piridin-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando ácido 8-(2,5-dimetil-1-óxi-piridin-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 99.1), cloridrato de 5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (etapa 26.1) e agitando a mistura reacional durante 5 24 h em TA. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de silíca-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91,5:7,5:1), seguido por trituração em Et₂O. Composto de título: ESI-MS: 498,2 [M+H]⁺; t_R = 2,41 min (Sistema 1); R_f = 0,09 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91,5:7,5:1).

Etapa 99.1: ácido 8-(2,5-dimetil-1-óxi-piridin-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico

O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos nas etapas 1.2 a 1.3, porém com as seguintes modificações. Na etapa 1.2, 8-(2,5-dimetil-1-óxi-piridin-3-il)-quinoxalina-5-carbonitrila (etapa 99.2) foi usado; a mistura reacional foi agitada a 150°C durante 1 h; a fase aquosa foi acidificada para pH 1 por adição de HCl a 6 N e extraída com DCM; a fase orgânica foi concentrada para fornecer o composto de título. Composto de título: ESI-MS: 296,1 [M+H]⁺; t_R = 2,51 min (Sistema 1).

Etapa 99.2: 8-(2,5-Dimetil-1-óxi-piridin-3-il)-quinoxalina-5-carbonitrila

mCPBA (55% em H₂O, 215 mg, 0,68 mmol, 1,2 equiv) foi adicionado a uma solução resfriada (5°C) de 8-(2,5-dimetil-piridin-3-il)-quinoxalina-5-carbonitrila (etapa 99.3) (148 mg, 0,57 mmol) em DCM (3 mL). A mistura reacional foi agitada a 5°C durante 20 min, diluída com DCM/solução saturada de NaHCO₃ e extraída com DCM. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para fornecer 106 mg do composto de título como um sólido branco. Composto de título: ESI-MS: 277,2 [M+H]⁺; t_R = 2,84 min (Sistema 1).

Etapa 99.3: 8-(2,5-Dimetil-piridin-3-il)-quinoxalina-5-carbonitrila

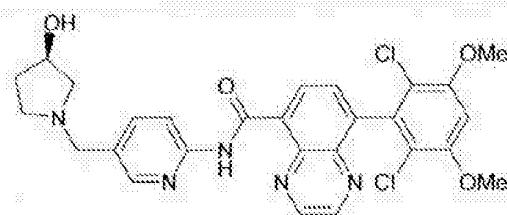
Uma mistura de 5-bromo-8-(2,5-dimetil-piridin-3-il)-quinoxalina (etapa 99.4) (189 mg, 0,60 mmol) e CuCN (70 mg, 0,78 mmol, 1,3 equiv) em NMP (2 mL) foi agitada durante 6 h a 160°C, sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi deixada resfriar para a TA, diluída com DCM/solução

aquosa a 10% de etilenodiamina (25 mL), extraída com DCM. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1) para fornecer 150 mg do composto de título como um sólido amarelo. Composto de título: ESI-MS: 261,2 [M+H]⁺; t_R = 1,92 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,68 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

Etapa 99.4: 5-Bromo-8-(2,5-dimetil-piridin-3-il)-quinoxalina

n-BuLi (1,6 M em hexanos, 6,7 mL, 10,8 mmols, 2,0 equiv) foi adicionado gota a gota a uma solução resfriada (-78°C) de 3-bromo-2,5-dimetil-piridina (*Bulletin de la Societe Chimique de France*, 1972, (6), 2466-81) (1 g, 5,38 mmols) em Et₂O (20 mL), sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi agitada durante 1 h a -78°C. Borato de tri-isopropila (3,7 mL, 16,1 mmols, 3,0 equiv) foi em seguida adicionado. A mistura reacional foi deixada aquecer para a TA, saciada por adição de uma solução saturada de NH₄Cl (1 mL), e concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc/H₂O e o pH ajustado para 7. A camada aquosa foi separada e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para fornecer 170 mg do composto de título como um sólido bege (batelada 1). A camada aquosa foi concentrada, o resíduo combinado com a batelada 1 e dissolvido em EtOH (5 mL). Esta solução foi adicionada a uma mistura de 5,8-dibromo-quinoxalina (800 mg, 2,8 mmols) (etapa 1.5), PdCl₂(dppf) (113 mg, 0,1 mmol, 0,05 equiv), Na₂CO₃ (solução a 2 M em H₂O, 5,6 mL, 11,1 mmols, 4 equiv) em tolueno (30 mL) a 105°C, sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi agitada a 105 °C durante 4 h, deixada resfriar para a TA, diluída com EtOAc e H₂O, e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (Hex/EtOAc, 1:4) para fornecer 250 mg do composto de título como um sólido roxo: ESI-MS: 314,0 / 316,0 [M+H]⁺; t_R = 2,63 min (Sistema 1); R_f = 0,09 (Hex/EtOAc, 1:4).

Exemplo 100: [5-((R)-3-hidróxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando (R)-1-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-3-ol (etapa 100.1) e agitando a mistura reacional durante 72 h em TA. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/NH₃^{aq}, 99:1 → DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 96:3:1). Composto de título: ESI-MS: 554,0 / 556,2 [M+H]⁺; t_R = 3,77 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,29 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 100.1: (R)-1-(6-Amino-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-3-ol

Uma mistura de terc-butil éster de ácido [5-((R)-3-hidróxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbâmico (etapa 100.2) (210 mg, 0,72 mmol), uma solução a 4 N de HCl em dioxano (2 mL), e MeOH (2 mL) foi agitada durante 16 h em TA e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 89:10:1) para fornecer 125 mg do composto de título como um óleo amarelo. Composto de título: ESI-MS: 194,1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,05 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 100.2: terc-butil éster de ácido [5-((R)-3-hidróxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbâmico

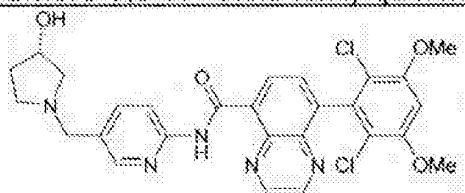
Uma mistura de terc-butil éster de ácido (5-metil-piridin-2-il)-carbâmico (etapa 100.3) (10,7 g, 51,4 mmols), NBS (10,1 g, 56,7 mmols, 1,1 equiv), AIBN (843 mg, 5,14 mmols, 0,1 equiv) em CCl₄ (500 mL) foi agitada durante 1 h em refluxo. NBS (1,8 g, 10,1 mmols, 0,2 equiv) foi adicionado e a mistura foi agitada em refluxo durante mais 30 min. A mistura reacional foi filtrada quente e o filtrado foi concentrado. Trituração do resíduo em CH₃CN forneceu de 12,88 g de terc-butil éster de ácido (5-bromometil-piridin-2-il)-carbâmico impuro (intermediário 100.2). (R)-3-Hidroxipirrolidina (181 mg, 2,1 mmols, 1,2 equiv) foi adicionada a uma mistura de intermediário 100.2 (500 mg, 1,75 mmol) e Cs₂CO₃ (684 mg, 2,1 mmols, 1,2 equiv) em DMF (5 ml). A mistura reacional foi agitada durante 24 h em TA, saciada por adição de uma

solução aquosa saturada de NaHCO₃ (150 mL) e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/NH₃^{aq}, 99:1 → DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 96:3:1) para fornecer 212 mg do composto de título como um sólido branco. Composto de título: ESI-MS: 294,3 [M+H]⁺; t_R = 1,95 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,14 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 100.3: terc-butil éster de ácido (5-metil-piridin-2-il)-carbâmico

Uma solução de dicarbonato de di-terc-butila (33,3 g, 153 mmols, 1,1 equiv) em DCM (50 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de 2-amino-5-metilpiridina (15 g, 139 mmols) e DMAP (1,7 g, 13,9 mmols, 0,1 equiv) em DCM (50 mL) em TA, sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi agitada durante 16 h em TA, saciada por adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (100 mL) e extraída com DCM. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (Hex/EtOAc, 9:1) para fornecer 11,73 g do composto de título como um sólido branco. Composto de título: ESI-MS: 209,2 [M+H]⁺; t_R = 2,40 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,86 (Hex/EtOAc, 1:1).

Exemplo 101: [5-((S)-3-hidróxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

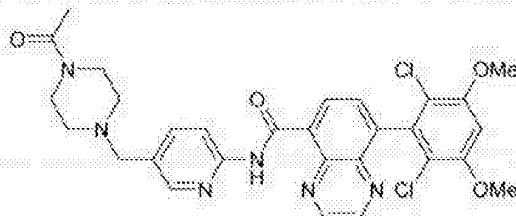


O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando (S)-1-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-3-ol (etapa 101.1) e agitando a mistura reacional durante 20 h em TA. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/NH₃^{aq}, 99:1 → DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 96:3:1). Composto de título: ESI-MS: 553,9 / 556,2 [M+H]⁺; t_R = 3,79 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,25 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 101.1: (S)-1-(6-Amino-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-3-ol

O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos nas etapas 100.1 a 100.2, porém usando (S)-3-hidroxipirrolidina na etapa 100.2: 194,2 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,05 (DCM/MeOH, 9:1).

- 5 Exemplo 102: [5-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

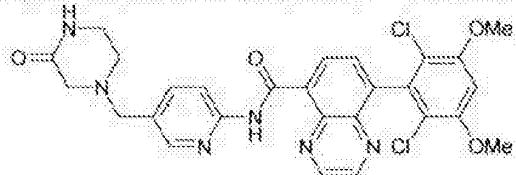


- 10 O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 1-[4-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-etanona (etapa 102.1) e agitando a mistura reacional durante 20 h em TA. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de silíca-gel (DCM/NH₃^{aq}, 99:1 → DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 98:1:1). Composto de título: ESI-MS: 595,0 / 597,2 [M+H]⁺; t_R = 3,82 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,42 (DCM/MeOH, 9:1).

- 15 Etapa 102.1: 1-[4-(6-Amino-piridin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-etanona

O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos nas etapas 100.1 a 100.2, porém usando 1-acetilpiperazina na etapa 100.2: 235,3 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,36 (DCM/MeOH, 9:1).

- 20 Exemplo 103: [5-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



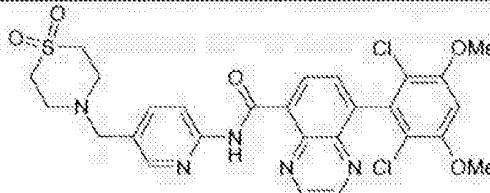
- 25 O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 4-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-piperazin-2-ona (etapa 103.1) e agitando a mistura reacional durante 72 h em TA. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de silíca-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 98:1:1) seguido por trituração em Et₂O. Composto de

título: ESI-MS: 567,0 / 568,7 [M+H]⁺; $t_R = 3,68$ min (Sistema 1); TLC: $R_f \approx 0,27$ (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 103.1: 4-(6-Amino-piridin-3-ilmetil)-piperazin-2-ona

O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos nas etapas 100.1 a 100.2, porém usando piperazin-2-ona na etapa 100.2: 207,2 [M+H]⁺; TLC: $R_f = 0,14$ (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 104: [5-(1,1-dioxotiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

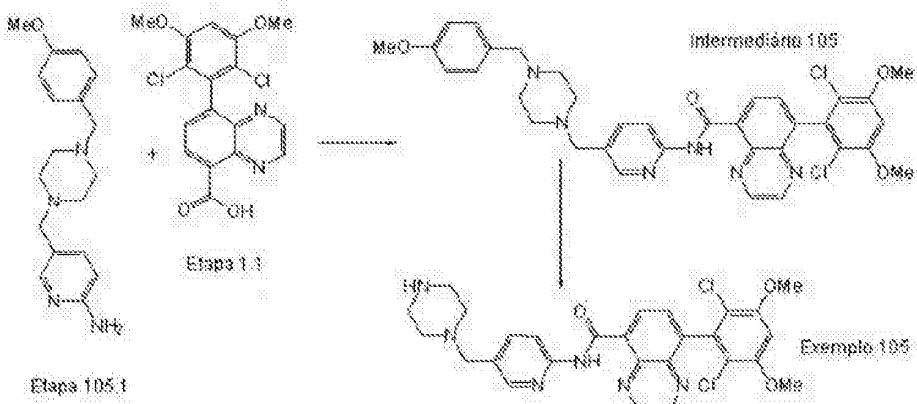


O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 5-(1,1-dioxotiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-2-ilamina (etapa 104.1) e agitando a mistura reacional durante 72 h em TA. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/NH₃^{aq}, 99:1 → DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 95:4:1) seguido por trituração em Et₂O. Composto de título: ESI-MS: 602,0 [M+H]⁺; $t_R = 4,01$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0,38$ (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 104.1: 5-(1,1-Dioxotiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-2-ilamina

O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos nas etapas 100.1 a 100.2, porém usando tiomorfolina-1,1-dióxido na etapa 100.2: 242,2 [M+H]⁺; TLC: $R_f = 0,33$ (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 105: (5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



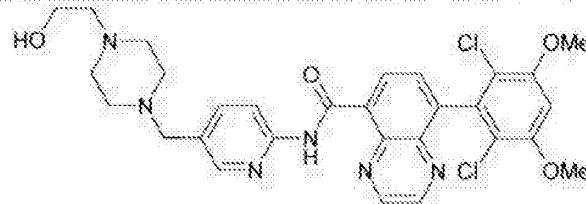
O intermediário 105 foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 5-[4-(4-metóxi-benzil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamina (etapa 105.1) e agitando a mistura reacional durante 72 h em TA; ESI-MS: 673,0 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,51 (DCM/MeOH, 9:1).

Uma mistura de intermediário 105 (200 mg, 0,3 mmol) e TFA (5 mL) foi agitada durante 2 h a 120°C em um aparato de micro-ondas. A mistura reacional foi neutralizada por adição de NaHCO₃, extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/NH₃^{aq}, 99:1 → DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 95:4:1) seguido por trituração em Et₂O para fornecer 100 mg do composto de título como um sólido amarelo. Composto de título: ESI-MS: 552,9 / 555,2 [M+H]⁺; t_R = 3,42 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,09 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 105.1: 5-[4-(4-Metóxi-benzil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamina

O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos nas etapas 100.1 a 100.2, porém usando 1-(4-metóxi-benzil)piperazina na etapa 100.2; 313,3 [M+H]⁺.

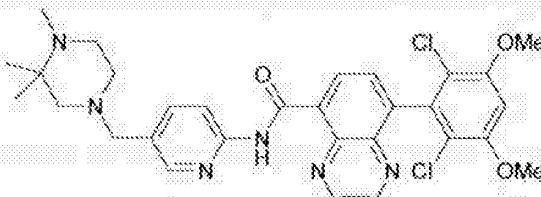
Exemplo 106: (5-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



2-Iodoetanol (26 µL, 0,33 mmol, 10 equiv) foi adicionado a uma mistura de (5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 105) (18 mg, 0,033 mmol) em CH₃CN (1 mL), sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi agitada durante 14 h em TA, saciada por adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (50 mL) e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia

de coluna de sílica-gel (DCM/NH₃^{aq}, 99:1 → DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 96:3:1) para fornecer 15 mg do composto de título como um sólido amarelo. Composto de título: ESI-MS: 596,6 / 598,4 [M+H]⁺; t_R = 3,45 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,30 (DCM/MeOH, 9:1).

5 Exemplo 107: [5-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



10 O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 5-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (etapa 107.1) e agitando a mistura reacional durante 20 h em TA. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/NH₃^{aq}, 99:1 → DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 97:2:1) seguido por trituração em Et₂O. Composto de título: ESI-MS: 595,0 / 597,3 [M+H]⁺; t_R = 4,40 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,36 (DCM/MeOH, 9:1).

15 Etapa 107.1: 5-(3,3,4-Trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina

15 O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos nas etapas 100.1 a 100.2, porém usando 1,2,2-trimetil-piperazina (etapa 107.2) na etapa 100.2; 253,3 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,09 (DCM/MeOH, 9:1).

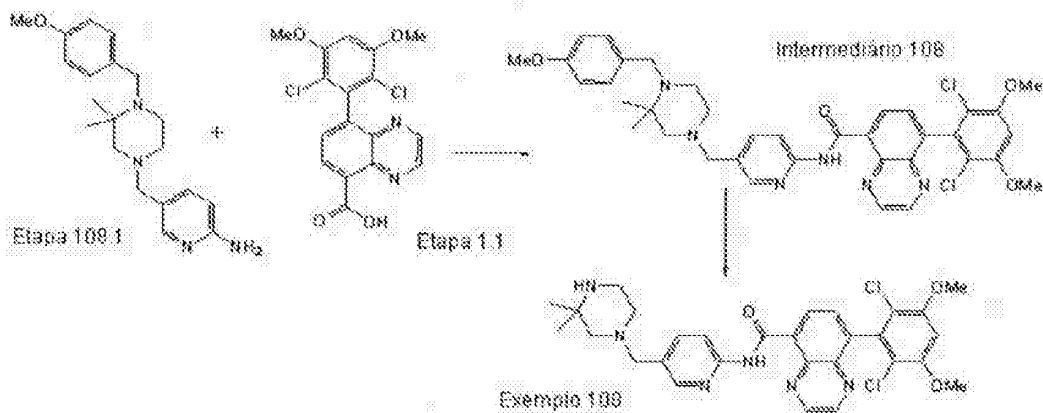
20 Etapa 107.2: 1,2,2-Trimetil-piperazina

20 LiAlH₄ (1M em THF, 47 mL, 47 mmols, 1,5 equiv) foi adicionado a uma solução de 3,3,4-trimetil-piperazin-2-ona (etapa 107.3) (4,5 g, 32 mmols) em THF (50 mL) a 50°C, sob uma atmosfera de argônio. A mistura resultante foi agitada durante 2 h a 50°C, saciada por adição de acetona, filtrada através de uma almofada de celita e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1) para fornecer 1,9 g do composto de título como um óleo amarelo. Composto de título: ESI-MS: 129,1 [M+H]⁺.

25 Etapa 107.3: 3,3,4-Trimetil-piperazin-2-ona

Uma mistura de etil-2-bromo-isobutirato (14,6 g, 74,9 mmols), etilenodiamina (33 mL, 487 mmols, 6,5 equiv) e carbonato de potássio (11,4 g, 82,4 mmols, 1,1 equiv) em tolueno (150 mL) foi agitada durante 22 h em refluxo, resfriada e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo triturado em Et₂O para fornecer 6,3 g de 3,3-dimetil-piperazin-2-ona como um sólido branco. Iodeto de metila (4 mL, 64,0 mmols, 1,3 equiv) foi adicionado gota a gota a uma suspensão de 3,3-dimetil-piperazin-2-ona (6,3 g, 49,2 mmols) e carbonato de potássio (8,8 g, 64,0 mmols, 1,3 equiv) em DME (20 mL). A mistura reacional foi aquecida para 45°C, agitada durante 3 h, resfriada e filtrada, lavando a massa filtrante com DME. O filtrado foi concentrado e o resíduo triturado em DME para fornecer 2,8 g (batelada 1) do composto de título como um sólido branco. O filtrado a partir da trituração foi concentrado e o resíduo purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH, 9:1) para fornecer 1,75 g (batelada 2) do composto de título como um sólido branco. Composto de título: ESI-MS: 143,1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,25 (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 108: [5-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O Intermediário 108 foi preparado em analogia aos procedimentos descritos na etapa 14.1, porém usando 5-[4-(4-metóxi-benzil)-3,3-dimetil-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamina (etapa 108.1) e agitando a mistura reacional durante 20 h em TA; ESI-MS: 701,0 [M+H]⁺; t_R = 4,88 min (Sistema 1).

O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 105. Composto de título: ESI-MS: 581,0 / 583,2 [M+H]⁺;

$t_R = 4,20$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0,09$ (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 108.1: 5-[4-(4-Metóxi-benzil)-3,3-dimetil-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamina

O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos nas etapas 100.1 a 100.2, porém usando 1-(4-metóxi-benzil)-2,2-dimetil-piperazina (etapa 108.2) na etapa 100.2: ESI-MS: 341,3 [M+H]⁺; TLC: $R_f = 0,30$ (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 108.2: 1-(4-Metóxi-benzil)-2,2-dimetil-piperazina

LiAlH_4 (1M em THF, 27,8 mL, 27,8 mmols, 1,5 equiv) foi adicionado a uma solução de 4-(4-metóxi-benzil)-3,3-dimetil-piperazin-2-ona (etapa 108.3) (4,6 g, 18,5 mmols) em THF (100 mL) a 50°C, sob uma atmosfera de argônio. A mistura resultante foi agitada durante 2 h a 50°C, saciada por adição sequencial de H_2O (1 mL), NaOH a 1 N (1 mL) e H_2O (3 mL), filtrada através de uma almofada de celita e concentrada para fornecer 4,0 g do composto de título como um sólido branco: ESI-MS: 235,2 [M+H]⁺.

Etapa 108.3: 4-(4-Metóxi-benzil)-3,3-dimetil-piperazin-2-ona

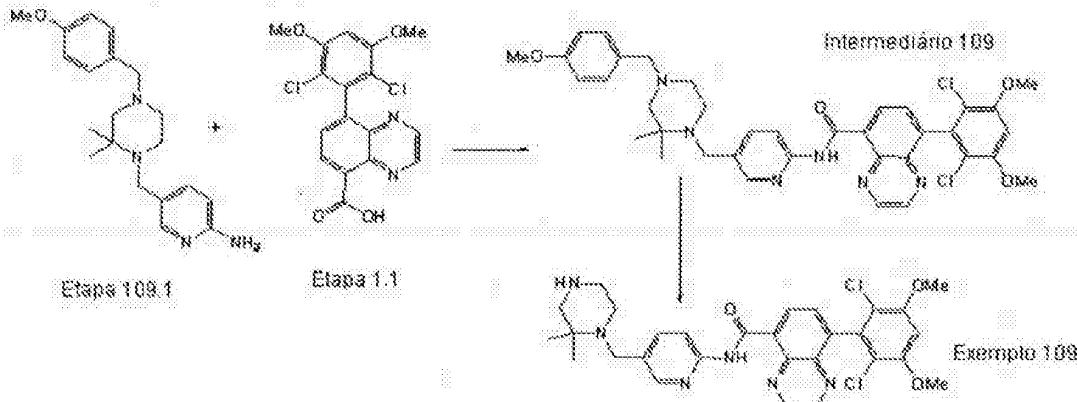
Uma mistura de 3,3-dimetil-piperazin-2-ona (etapa 108.4) (3,7 g, 28,9 mmols), brometo de 4-metoxibenzila (5,4 mL, 37,6 mmols, 1,3 equiv) e trietilamina (5,2 mL, 37,6 mmols, 1,3 equiv) em DCM (60 mL) foi agitada durante 48 h em TA. Mais 5,0 mL de brometo de 4-metoxibenzila foram adicionados e a mistura foi agitada durante 72 h em TA, em seguida concentrada. O resíduo foi diluído com DCM/solução aquosa saturada de NaHCO_3 . A fase aquosa foi separada e extraída com DCM. A fase orgânica foi lavada com H_2O e salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O resíduo foi triturado em DCM para fornecer 3,95 g do composto de título como um sólido branco: ESI-MS: 249,2 [M+H]⁺; TLC: $R_f = 0,16$ (Hex/EtOAc, 2:3).

Etapa 108.4: 3,3-Dimetil-piperazin-2-ona

Uma solução de etil-2-bromoisobutirato (24 mL, 161 mmols) em tolueno (150 mL) foi adicionada a uma mistura de etileno diamina (70 mL, 1046 mmols, 6,5 equiv) e carbonato de potássio (24,4 g, 177 mmols, 1,1 equiv) em tolueno (150 mL). A mistura reacional foi aquecida durante 20 h a 115°C, resfriada e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo triturado em

Et_2O para fornecer 14,2 g do composto de título como um sólido amarelo: ESI-MS: 129,1 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Exemplo 109: [5-(2,2-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O Intermediário 109 foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 5-[4-(4-metóxi-benzil)-2,2-dimetil-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamina (etapa 109.1) e agitando a mistura reacional durante 20 h em TA; ESI-MS: 701,0 / 583,2 [$\text{M}+\text{H}^+$]; TLC: $R_f = 0,40$ (DCM/MeOH, 9:1).

O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 105. Composto de título: ESI-MS: 581,0 / 582,8 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 3,53$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0,14$ (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 109.1: 5-[4-(4-Metóxi-benzil)-2,2-dimetil-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamina

Uma mistura de terc-butil éster de ácido {5-[4-(4-metóxi-benzil)-2,2-dimetil-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-il}-carbâmico (etapa 109.2) (1,88 g, 4,3 mmols), uma solução a 4 N de HCl em dioxano (25 mL) e MeOH (25 mL) foi agitada durante 22 h em TA. A mistura reacional foi deixada resfriar, sacudida por adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 e extraída com DCM. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 , seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada para fornecer 1,5 g do composto de título como um sólido marrom: ESI-MS: 341,3 [$\text{M}+\text{H}^+$]; $t_R = 1,72$ min (Sistema 1).

Etapa 109.2: terc-butil éster de ácido {5-[4-(4-metóxi-benzil)-2,2-

dimetil-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-il]-carbâmico

Uma mistura de terc-butil éster de ácido [5-(2,2-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbâmico (etapa 109.3) (3,85 g, 12 mmols), brometo de 4-metoxibenzila (2,6 mL, 18 mmols, 1,5 equiv) e trietilamina (1,83 mL, 13,2 mmols, 1,1 equiv) em DCM (25 mL) foi agitada durante 16 h em TA e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM → DCM/MeOH, 97:3) para fornecer 1,88 g do composto de título como um sólido branco. Composto de título: ESI-MS: 441,3 [M+H]⁺; t_R = 3,12 min (Sistema 1).

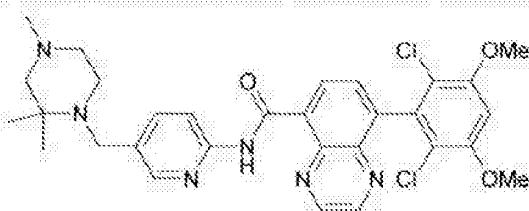
Etapa 109.3: terc-butil éster de ácido [5-(2,2-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbâmico

LiAlH₄ (1M em THF, 78 mL, 78 mmols, 2 equiv) foi adicionado a uma solução de terc-butil éster de ácido [5-(2,2-dimetil-3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbâmico (etapa 109.4) (13 g, 39 mmols) em THF (150 mL) a 50°C, sob uma atmosfera de argônio. A mistura resultante foi agitada durante 3 h a 50°C, resfriada para 0°C, saciada por adição de acetona, filtrada através de uma almofada de celita e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 97,5:1,5:1) para fornecer 7,25 g do composto de título como um sólido branco. Composto de título: ESI-MS: 321,3 [M+H]⁺; t_R = 1,91 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,11 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 109.4: terc-butil éster de ácido [5-(2,2-dimetil-3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbâmico

Uma mistura de intermediário 100.2 (etapa 100.2) (18,4 g, 64 mmols), 3,3-dimetil-piperazin-2-oná (etapa 108.4) (9 g, 70 mmols, 1,1 equiv) e Cs₂CO₃ (27,1 g, 83,2 mmols, 1,3 equiv) em DMF (75 mL) foi agitada durante 12 h em TA, saciada por adição de H₂O (500 mL) e filtrada para fornecer 14,5 g do composto de título como um sólido esbranquiçado. Composto de título: ESI-MS: 335,2 [M+H]⁺; t_R = 2,22 min (Sistema 1).

Exemplo 110: [5-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 5-[4-(4-metóxi-benzil)-2,2-dimetil-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamina (etapa 110.1) e agitando a mistura reacional durante 20 h em TA. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 98:1:1) seguido por trituração em Et₂O. Composto de título: ESI-MS: 595,0 / 597,2 [M+H]⁺; t_R = 3,74 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,47 (DCM/MeOH, 9:1).

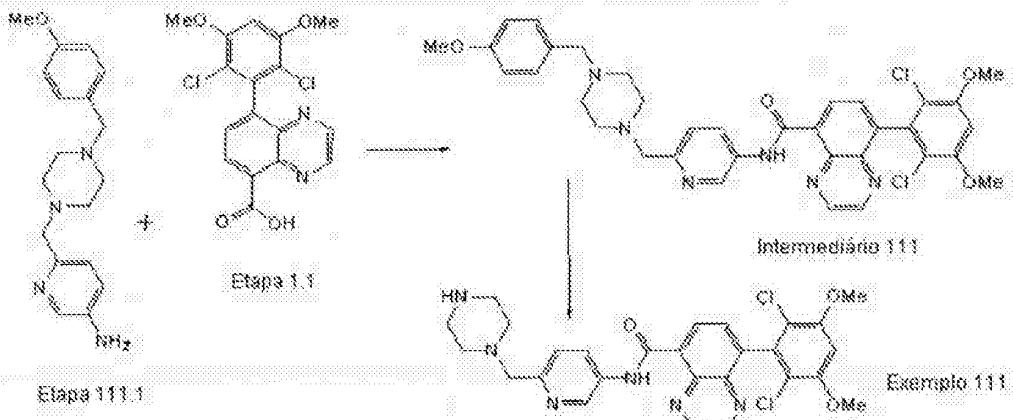
Etapa 110.1: 5-(2,2,4-Trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina

Uma mistura de terc-butil éster de ácido [5-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbâmico (etapa 110.2) (1,94 g, 5,8 mmols), uma solução a 4 N de HCl em dioxano (20 mL) e MeOH (5 mL) foi agitada durante 12 h em TA e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/NH₃^{aq}, 99:1 → DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 95:4:1) para fornecer 1,02 g do composto de título como um sólido branco. Composto de título: ESI-MS: 235,2 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,11 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 110.2: terc-butil éster de ácido [5-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbâmico

Iodeto de metila (954 µL, 15,3 mmols, 1,3 equiv) foi adicionado gota a gota a uma suspensão de terc-butil éster de ácido [5-(2,2-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbâmico (etapa 109.3) (3,8 g, 11,8 mmols) e carbonato de potássio (2,13 g, 15,4 mmols, 1,3 equiv) em DME (25 mL). A mistura reacional foi aquecida para 50°C, agitada durante 2 h, deixada resfriar, saziada por adição de H₂O e extraída com DCM. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 98:1:1) para fornecer 1,94 g do composto de título como um sólido esbranquiçado. Composto de título: ESI-MS: 335,3 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,31 (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 111: (6-piperazin-1-ilmetil-piridin-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O Intermediário 111 foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 6-(4-(4-metóxi-benzil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-ilamina (etapa 111.1) e agitando a mistura reacional durante 14 h em TA. ESI-MS: 673,0 [M+H]⁺; t_p = 3,88 min (Sistema 1).

O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 105, porém agitando a mistura reacional durante 1 h a 120°C; ESI-MS: 553,0 / 554,8 [M+H]⁺; t_R = 3,34 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,05 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 111.1: 6-[4-(4-Metóxi-benzil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-ilamina

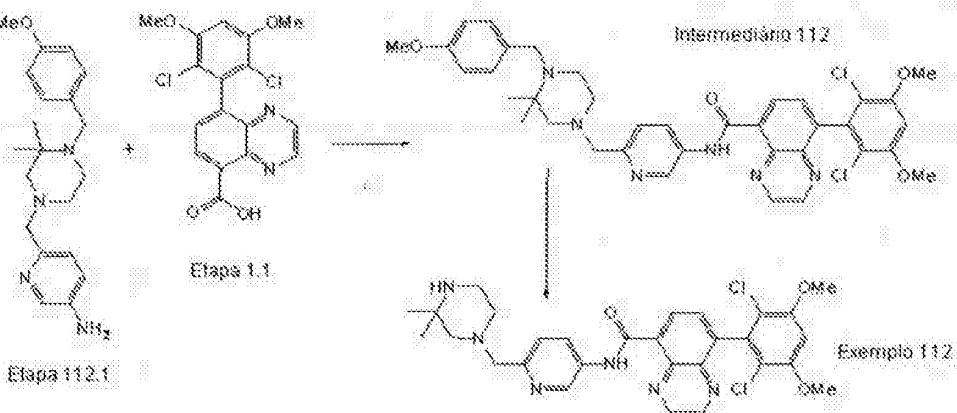
Uma suspensão de 1-(4-metóxi-benzil)-4-(5-nitro-piridin-2-ilmetil)-piperazina (etapa 111.2) (0,635 g, 1,85 mmol) e níquel Raney (0,150 g) em MeOH/THF (1:1, v/v; 50 mL) foi agitada durante 24 h em TA, sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura foi filtrada através de uma almofada de celita e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de silício-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 98:1:1) para fornecer 439 mg do composto de título como um sólido branco. Composto de título: ESI-MS: 20 313.3 [M+H]⁺; t_r=1.40min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.18 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 111.2: 1-(4-Metóxi-benzil)-4-(5-nitro-piridin-2-ilmetil)-piperazina

O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos nas etapas 39.1 a 39.2, porém usando 1-(4-

metoxibenzil)piperazina, 3 equiv de triacetoxiboroidreto de sódio e agitando a mistura reacional durante 20 h em TA, na etapa 39.2. Composto de título: ESI-MS: 343,2 [M+H]⁺; $t_R = 2,50$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0,40$ (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 112: [6-(3,3-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O Intermediário 112 foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 6-[4-(4-metóxi-benzil)-3,3-dimetil-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-ilamina (etapa 112.1) e agitando a mistura reacional durante 3 h em TA; ESI-MS: 700,9 [M+H]⁺; $t_R = 4,00$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0,45$ (DCM/MeOH, 9:1).

O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 105, porém agitando a mistura reacional durante 1 h a 120°C; ESI-MS: 581,0 / 583,2 [M+H]⁺; $t_R = 3,47$ min (Sistema 1); TLC: $R_f \approx 0,11$ (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 112.1: 6-[4-(4-Metóxi-benzil)-3,3-dimetil-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-ilamina

Uma suspensão de 1-(4-metóxi-benzil)-2,2-dimetil-4-(5-nitro-piridin-2-ilmetil)-piperazina (etapa 112.2) (0,640 g, 1,72 mmol) e níquel Raney (0,150 g) em MeOH/THF (1:1, v/v; 50 mL) foi agitada durante 20 h em TA, sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura foi filtrada através de uma almofada de celita e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de silício-gel (DCM/NH₃^{aq}, 99:1 → DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 97:2:1) para fornecer 455 mg do composto de título co-

mo uma espuma amarela. Composto de título: ESI-MS: 341,3 [M+H]⁺; $t_R = 1,71$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0,30$ (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 112.2: 1-(4-Metóxi-benzil)-2,2-dimetil-4-(5-nitro-piridin-2-ilmetil)-piperazina

5 Uma mistura de 5-nitro-piridin-2-ilmetil éster de ácido metanossulfônico (etapa 112.3) (0,5 g, 2,16 mmols), 1-(4-metóxi-benzil)-2,2-dimetil-piperazina (etapa 108.2) (0,655 g, 2,8 mmols, 1,3 equiv), carbonato de céssio (0,845 g, 2,6 mmols, 1,2 equiv), e DMF (4 mL) foi agitada durante 5 h em TA, saciada por adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM → DCM/MeOH, 99:1) para fornecer 0,642 g do composto de título como um sólido vermelho: ESI-MS: 371,2 [M+H]⁺; $t_R = 3,18$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0,44$ (DCM/MeOH, 9:1).

10 15 Etapa 112.3: 5-nitro-piridin-2-ilmetil éster de ácido metanossulfônico

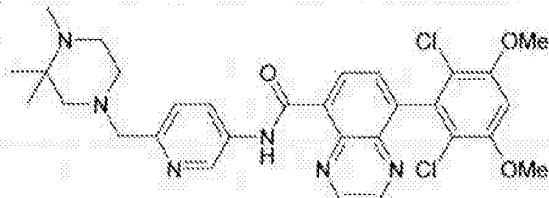
Anidrido metanossulfônico (1,79 g, 10,3 mmols, 1,1 equiv) foi adicionado porção a porção a uma mistura resfriada (5°C) de (5-nitro-piridin-2-il)-metanol (etapa 112.4) (1,44 g, 9,4 mmols) e trietilamina (1,57 mL, 11,3 mmols, 1,2 equiv) em DCM (20 mL), sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi deixada agitar durante 0,5 h a 5°C, saciada com H₂O e extraída com DCM. A fase orgânica foi lavada com H₂O, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para fornecer 2,16 g do composto de título como um sólido marrom: ESI-MS: 231,1 [M-H]⁻; $t_R = 2,85$ min (Sistema 1).

20 25 Etapa 112.4: (5-Nitro-piridin-2-il)-metanol

Hidreto de di-isobutilalumínio (1 M em DCM, 41,6 mL, 41,6 mmols, 1,3 equiv) foi adicionado gota a gota a uma solução resfriada (-78°C) de etil éster de ácido 5-nitro-piridina-2-carboxílico (etapa 39.4) (6,4 g, 32 mmols) em DCM (120 mL), sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi deixada aquecer para a TA, saciada por adição de uma solução aquosa de tartarato de sódio de potássio, diluída com DCM e H₂O, e filtrada através de uma almofada de celita. O filtrado foi extraído diversas vezes com

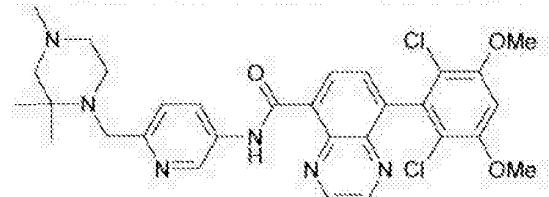
DCM. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (Hex/EtOAc, 9:1 → 1:1) para fornecer 1,44 g do composto de título: ESI-MS: 153,1 [M-H]⁻.

- 5 Exemplo 113: [6-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



Iodeto de metila (15 μL , 0,24 mmol, 1,2 equiv) foi adicionado a uma mistura de [6-(3,3-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 112) (115 mg, 0,2 mmol) e carbonato de potássio (33 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv) em CH_3CN (4 mL). A mistura reacional foi agitada durante 72 h em TA, sacudida por adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 , seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/ NH_3 ^{aq}, 99:1 → DCM/MeOH/ NH_3 ^{aq}, 96:3:1) seguido por trituração id Et_2O para fornecer 27 mg do composto de título como um sólido amarelo. Composto de título: ESI-MS: 595,1 / 596,6 [M+H]⁺; $t_{\text{R}} = 3,54$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0,17$ (DCM/MeOH, 9:1).

- 20 Exemplo 114: [6-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 6-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamina (etapa 114.1) e agitando a mistura reacional durante 14 h

em TA. ESI-MS: 595,1 / 597,2 [M+H]⁺; t_R = 3,52 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,37 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 114.1: 6-(2,2,4-Tri metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamina

O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos nas etapas 112.1 a 112.2, porém usando 1,3,3-trimetil-piperazina (etapa 114.2) na etapa 112.2: ESI-MS: 235,3 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,13 (DCM/MeOH, 9:1).

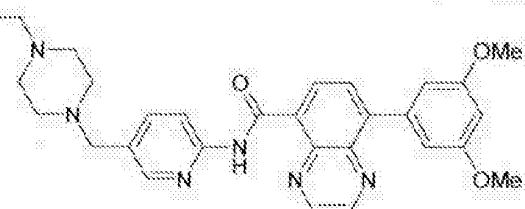
Etapa 114.2: 1,3,3-Tri metil-piperazina

LiAlH₄ (1M em THF, 32,5 mL, 32,5 mmols, 1,5 equiv) foi adicionado a uma solução de terc-butil éster de ácido 3,3-dimetil-2-oxo-piperazina-1-carboxílico (etapa 114.3) (4,95 g, 21,7 mmols) em THF (100 mL) a 50°C, sob uma atmosfera de argônio. A mistura resultante foi agitada durante 3 h a 50°C, resfriada para 0°C, saciada por adição de acetona e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1) para fornecer 2 g do composto de título como um óleo amarelo. Composto de título: ESI-MS: 129,1.

Etapa 114.3: terc-butil éster de ácido 3,3-dimetil-2-oxo-piperazina-1-carboxílico

Uma solução de dicarbonato de di-terc-butila (9,3 g, 42,5 mmols, 1,1 equiv) em DCM (20 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de 3,3-dimetil-piperazin-2-ona (etapa 108.4) (4,95 g, 38,7 mmols) e DMAP (457 mg, 3,9 mmols, 0,1 equiv) em DCM (20 mL) em TA, sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi agitada durante 20 h em TA, saciada por adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (100 mL) e extraída com DCM. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 98:1:1) para fornecer 4,97 g do composto de título como um óleo incolor. Composto de título: ESI-MS: 227,2 [M-H]⁻; t_R = 1,62 min (Sistema 1).

Exemplo 115: [5-(4-etyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

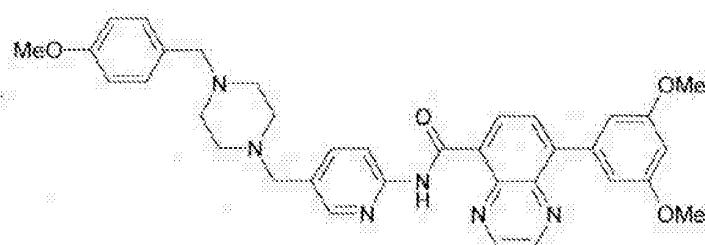


Trimetil alumínio (2 M em tolueno, 0,37 mL, 0,74 mmol, 2,5 equiv) foi adicionado a uma mistura de etil éster de ácido 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 115.1) (100 mg, 0,30 mmol) e 5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (etapa 26.1; purificado por cromatografia de coluna) (78 mg, 0,36 mmol, 1,2 equiv) em tolueno (2 mL). A mistura reacional foi agitada durante 1 h em TA, aquecida ao refluxo, agitada durante 3 h, deixada resfriar, vertida em EtOAc e H₂O, e filtrada através de uma almofada de celita. O filtrado foi extraído com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1) seguido por HPLC preparativa de fase reversa para fornecer 54 mg do composto de título como um sólido amarelo pálido. Composto de título: ESI-MS: 513,2 [M+H]⁺; t_R = 3,54 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,29 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

15 Etapa 115.1: etil éster de ácido 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

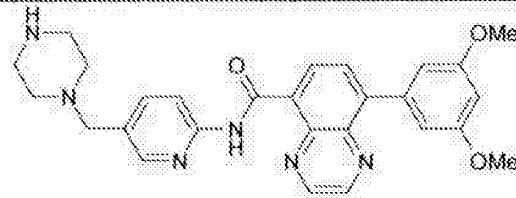
Uma mistura de ácido 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 1.2) (10 g), H₂SO₄ conc. (3 mL) e EtOH (500 mL) foi agitada em refluxo durante 7 h, deixada resfriar e concentrada. O resíduo foi diluído em EtOAc e uma solução aquosa saturada de NaHCO₃. A fase aquosa foi separada e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O e salmoura, secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas para fornecer 10,1 g do composto de título como um sólido bege. Composto de título: ESI-MS: 339,2 [M-H]⁻; t_R = 4,72 min (Sistema 1).

25 Exemplo 116: {5-[4-(4-metóxi-benzil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



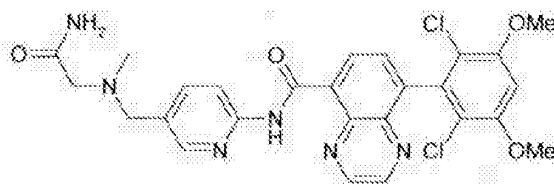
O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 115, porém usando 5-[4-(4-metóxi-benzil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamina (etapa 105.1). O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de silica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1) para fornecer 54 mg do composto de título como uma espuma amarela. Composto de título: ESI-MS: 605,1 [M+H]⁺; t_R = 3,98 min (Sistema 1).

Exemplo 117: {5-[4-(4-metóxi-benzil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



Cloroformiato de α-cloroetila (19 μL, 0,17 mmol) foi adicionado a 10 uma solução resfriada (-78°C) de {5-[4-(4-metóxi-benzil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 116) (103 mg, 0,17 mmol) em THF (2 mL). A mistura reacional foi agitada durante 1 h a -78°C, saciada por adição de MeOH e concentrada. O resíduo foi dissolvido em MeOH (5 mL), aquecido ao refluxo durante 3 h, deixado resfriar. O sólido resultante foi coletado por filtração, diluído em DCM e uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, e extraído com DCM. A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de silica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91,5:7,5:1) seguido por trituração em Et₂O para fornecer 28 mg do composto de título como um sólido branco. Composto de título: ESI-MS: 485,2 [M+H]⁺; t_R = 3,80 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,10 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91,5:7,5:1).

Exemplo 118: {5-[{(carbamoi)metil-metil-amino}-metil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

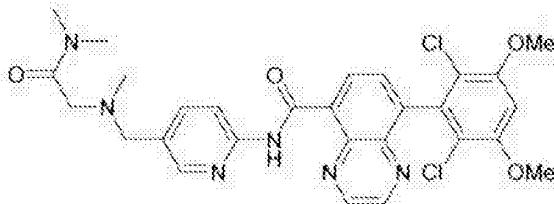


O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 2-[(6-amino-piridin-3-ilmetil)-metil-amino]-acetamida (etapa 118.1) e agitando a mistura reacional durante 14 h em TA. Composto de título: ESI-MS: 555,0 / 556,8 [M+H]⁺; t_R = 3,72 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,40 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 118.1: 2-[(6-Amino-piridin-3-ilmetil)-metil-amino]-acetamida

O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos nas etapas 100.1 a 100.2, porém usando cloridrato de 2-(metilamino)-acetamida na etapa 100.2: 195,1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,12 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 89:10:1).

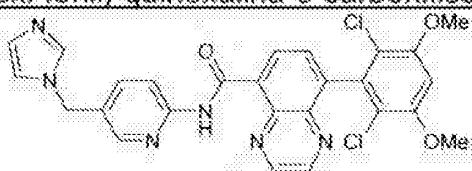
Exemplo 119: {5-[(dimetilcarbamoiilmetil-metil-amino)-metil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 2-[(6-amino-piridin-3-ilmetil)-metil-amino]-N,N-dimetil-acetamida (etapa 119.1) e agitando a mistura reacional durante 72 h em TA. Composto de título: ESI-MS: 583,0 / 585,2 [M+H]⁺; t_R = 4,02 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,36 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 119.1: 2-[(6-Amino-piridin-3-ilmetil)-metil-amino]-N,N-dimetil-acetamida

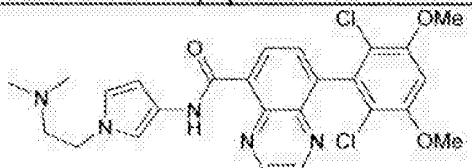
O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos nas etapas 100.1 a 100.2, porém usando N,N-dimetil-2-(metilamino)-acetamida na etapa 100.2: 223,2 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,31 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 89:10:1).

Exemplo 120: (5-imidazol-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 5-imidazol-1-ilmetil-piridin-2-ilamina (etapa 120.1) e agitando a mistura reacional durante 20 h em TA. Composto de título: ESI-MS: 535,0 / 536,8 [M+H]⁺; t_R = 4,00 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,35 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 120.1: 5-Imidazol-1-ilmetil-piridin-2-ilamina

O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos nas etapas 100.1 a 100.2, porém usando imidazol na etapa 100.2: 175,1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,24 (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 121: [1-(2-dimetilamino-etyl)-1H-pirrol-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 1-(2-dimetilamino-etyl)-1H-pirrol-3-ilamina (etapa 121.1) e agitando a mistura reacional durante 14 h em TA. Composto de título: ESI-MS: 514,0 / 515,9 [M+H]⁺; t_R = 3,86 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,22 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 121.1: 1-(2-Dimetilamino-etyl)-1H-pirrol-3-ilamina

Uma suspensão de dimetil-[2-(3-nitro-pirrol-1-il)-etyl]-amina (etapa 121.2) (650 mg, 3,55 mmols) e níquel Raney (300 mg) em MeOH/THF (1:1, v/v; 150 mL) foi agitada durante 7 h em TA, sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura foi filtrada através de uma almofada de celita e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 98:1:1 → 93:6:1) para fornecer 440 mg do composto de título como um óleo vermelho. Composto de título: ESI-MS: 154,1

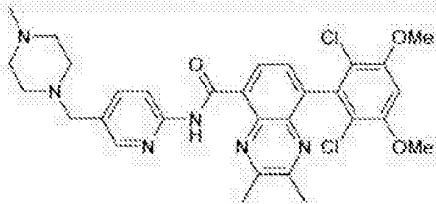
$[M+H]^+$; TLC: $R_f = 0,02$ (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 121.2: Dimetil-[2-(3-nitro-pirrol-1-il)-etil]-amina

Uma mistura de 3-nitropirrol (500 mg, 4,46 mmols), carbonato de césio (3,63 g, 11,2 mmols, 2,5 equiv), 1-cloro-2-dimetilaminoetano (835 mg,

5 5,8 mmols, 1,3 equiv) e DMF (5 mL) foi agitada durante 16 h em TA. A mistura reacional foi saciada por adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 e extraída com DCM/MeOH (9:1, v/v). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 , seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM \rightarrow DCM/MeOH, 97:3) para fornecer 656 mg do composto de título como um óleo amarelo. Composto de título: ESI-MS: 184,1 $[M+H]^+$; TLC: $R_f = 0,38$ (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 122: [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2,3-dimetil-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2,3-dimetil-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 122.1), 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (exemplo 31; purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel), e agitando a mistura reacional 18 h em TA. Composto de título: ESI-MS: 595,0 $[M+H]^+$; $t_R = 3,86$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0,15$ (DCM/MeOH/ NH_3^{aq} , 94:5:1).

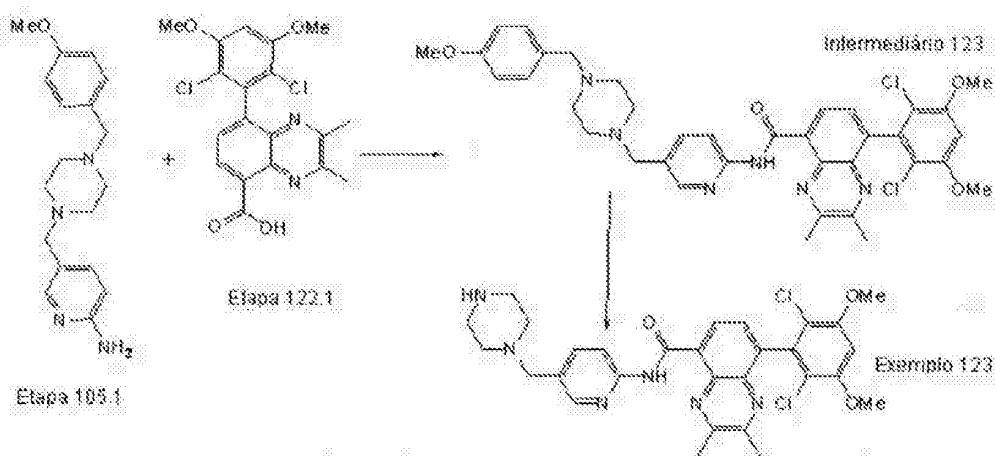
etapa 122.1: ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2,3-dimetil-quinoxalina-5-carboxílico

O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos nas etapas 1.1 a 1.3, porém usando 5-bromo-8-(3,5-dimetóxi-fenil)-2,3-dimetil-quinoxalina (etapa 122.2) na etapa 1.3. Composto de título: ESI-MS: 407,1 / 408,9 $[M+H]^+$.

Etapa 122.2: 5-Bromo-8-(3,5-dimetóxi-fenil)-2,3-dimetil-

quinoxalina

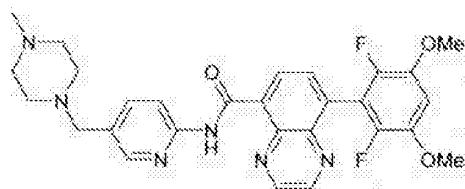
Uma mistura de 4-bromo-3',5'-dimetóxi-bifenil-2,3-diamina (etapa 85.7) (3 g, 9,3 mmols) e 2,3-butanodiona (1 mL, 11,1 mmols, 1,2 equiv) em EtOH (60 mL) foi agitada em refluxo durante 2 h, deixada resfriar para a TA e agitada durante 16 h. Mais 2,3-butanodiona (0,4 mL) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada em refluxo durante 2 h, deixada resfriar e concentrada para metade do volume inicial. O precipitado amarelo resultante foi coletado por filtração a vácuo fornecendo 2,9 g do composto de título: ESI-MS: 373,1 / 375,0 [M+H]⁺; t_R = 5,60 min (Sistema 1).

Exemplo 123: (5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2,3-dimetil-quinoxalina-5-carboxílico

O Intermediário 123 foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 5-[4-(4-metóxi-benzil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamina (etapa 105.1) e agitando a mistura reacional durante 18 h em TA: ESI-MS: 701,0 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,54 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 105, porém agitando a mistura reacional durante 0,5 h a 120°C em um aparato de micro-ondas. Composto de título: ESI-MS: 581,0 / 583,2 [M+H]⁺; t_R = 3,69 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,10 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91,5:7,5:1).

Exemplo 124: [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

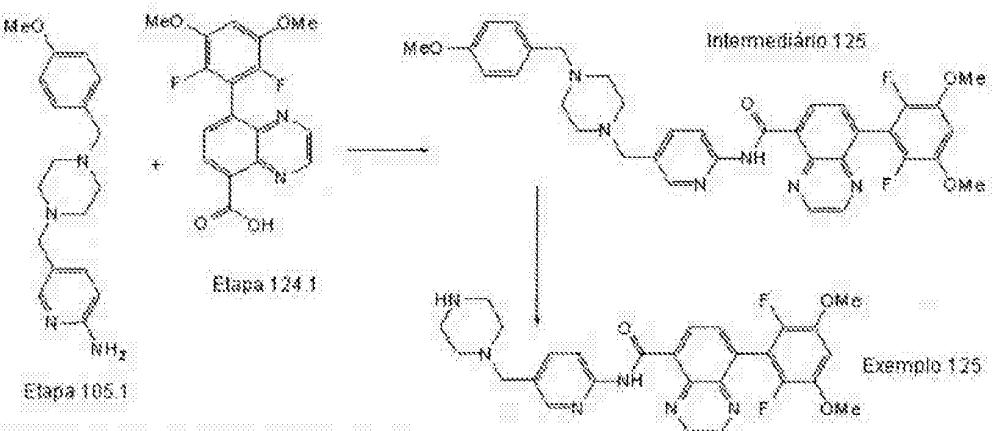


O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 115, porém usando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 124.1) e 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (exemplo 31; purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel). Composto de título: ESI-MS: 535,1 [M+H]⁺; t_R = 5.45 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,19 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

Etapa 124.1: etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

Tetrafluoroborato de 2,6-dicloro-1-fluoropiridínio (13,9 g, 54,6 mmols, 1,8 equiv) foi adicionado a uma solução resfriada (-5°C) de etil éster de ácido 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 115.1) (10,1 g, 29,9 mmols) em CH₃CN (100 mL). A mistura reacional foi deixada aquecer para a TA durante a noite, resfriada para 5°C e saciada por adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (20 mL). O solvente orgânico foi removido em vácuo e a camada residual foi diluída em EtOAc e uma solução aquosa saturada de NaHCO₃. A fase aquosa foi separada e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O e salmoura, secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. Várias purificações por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/Hex/Et₂O, 1:3:6) fornecem 2,93 g do composto de título como um sólido branco. Composto de título: ESI-MS: 375,1 [M+H]⁺; t_R = 4,60 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,19 (DCM/Hex/Et₂O, 1:3:6).

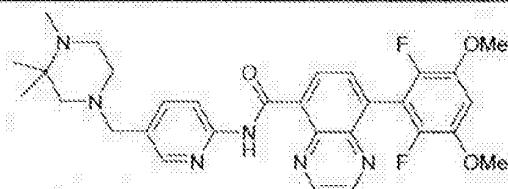
Exemplo 125: (5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O Intermediário 125 foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 115, porém usando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 124.1), 5-[4-(4-metóxi-benzil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamina (etapa 105.1), 2 equiv de trimetil alumínio, agitando a mistura reacional durante 9 h a 80°C, vertendo-a em uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e DCM: ESI-MS: 641,0 [M+H]⁺, TLC: R_f = 0,61 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

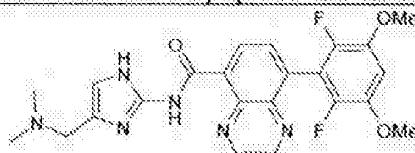
O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 105, porém agitando a mistura reacional durante 0,5 h a 120°C: ESI-MS: 521,1 [M+H]⁺; t_R = 3,30 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,10 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91:5:7,5:1).

Exemplo 126: [5-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



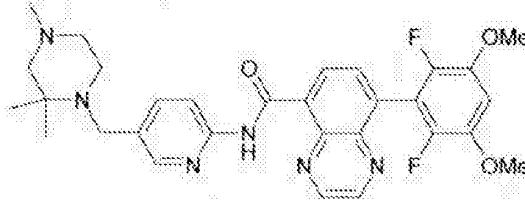
O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 115, porém usando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 124.1), 5-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (etapa 107.1), agitando a mistura reacional durante 15 minutos em refluxo, vertendo-a em uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e DCM. Composto de título: ESI-MS: 563,1 [M+H]⁺; t_R = 3,72 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,33 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

Exemplo 127: (4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



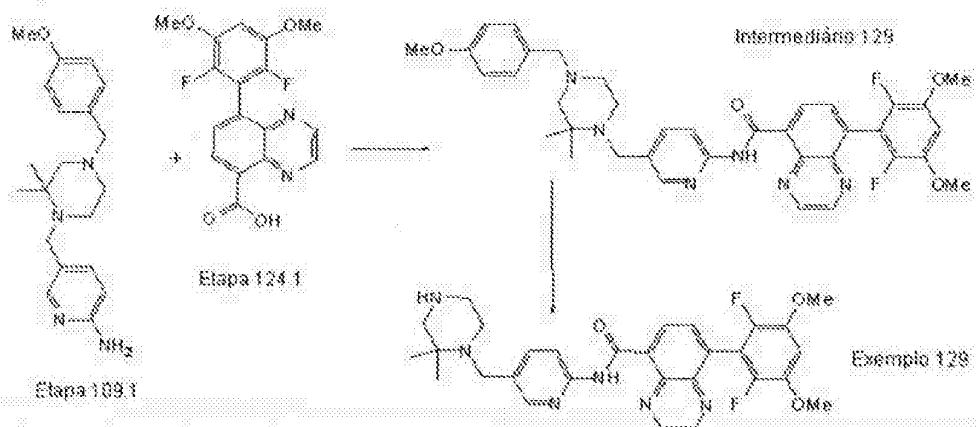
O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 124.1), níquel Raney e MeOH/THF (1:1) em lugar de paládio sobre carbono e MeOH na etapa 14.2, dimetil-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-amina (etapa 22.1) em lugar de 2-nitroimidazol na etapa 14.3. O composto de título: ESI-MS: 469,1 [M+H]⁺; t_R = 3,15 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,22 (DCM/MeOH/NH₃, 91,5:7,5:1).

Exemplo 128: [5-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 115, porém usando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 124.1), 5-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (etapa 110.1), 1,5 equiv de trimetil alumínio, agitando a mistura reacional durante 6 h a 80°C e vertendo-a em uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e DCM. Composto de título: ESI-MS: 563,1 [M+H]⁺; t_R = 3,55 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,08 (DCM/MeOH, 95:5).

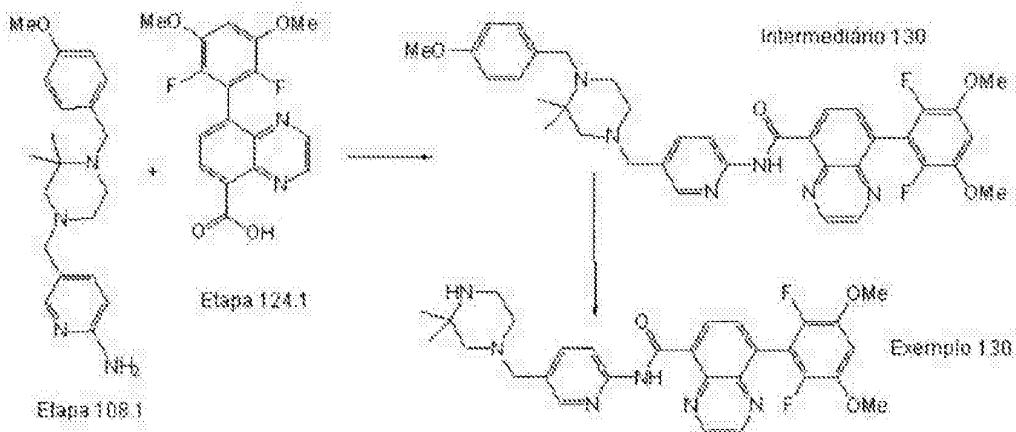
Exemplo 129: [5-(2,2-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O Intermediário 129 foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 115, porém usando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 124.1), 5-[4-(4-metóxi-benzil)-2,2-dimetil-piperazin-1-ilmetil]-píndin-2-ilamina (etapa 109.1), 1,5 equiv de trimetil alumínio, e agitando a mistura reacional durante 5 h a 80°C; ESI-MS: 669,0 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,24 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 105, porém agitando a mistura reacional durante 0,5 h a 120°C; ESI-MS: 549,1 [M+H]⁺; $t_R = 3,37$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0,22$.
 10 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91,5:7,5:1).

Exemplo 130: [5-(3,3-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-píndin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

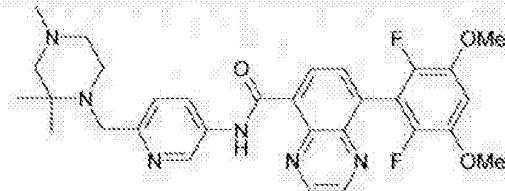


O Intermediário 130 foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 115, porém usando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 124.1), 5-[4-(4-metóxi-

benzil)-3,3-dimetil-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamina (etapa 108.1), 1,5 equiv de trimetil alumínio, e agitando a mistura reacional durante 5 h a 80°C; ESI-MS: 669,0 [M+H]⁺; $t_R = 4,26$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0,13$ (DCM/MeOH, 95:5).

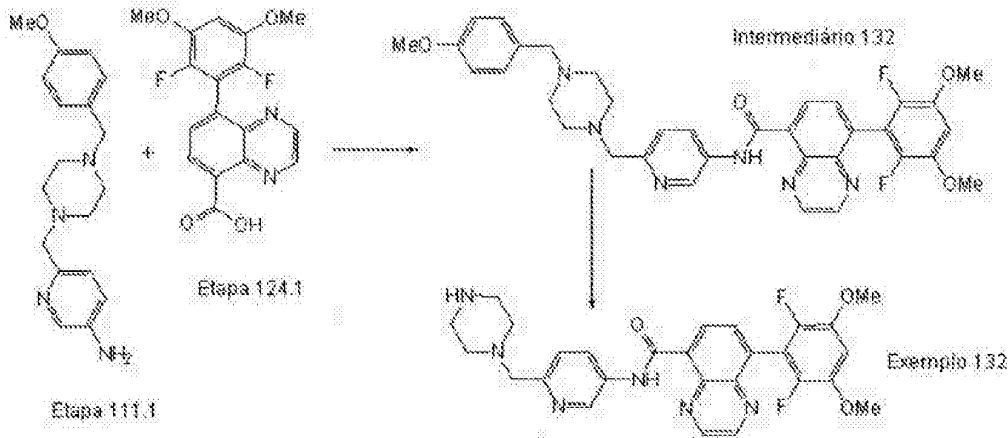
O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 105, porém agitando a mistura reacional durante 0,5 h a 120°C; ESI-MS: 549,1 [M+H]⁺; $t_R = 3,55$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0,11$ (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91,5:7,5:1).

Exemplo 131: [6-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 115, porém usando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 124.1), 6-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamina (etapa 114.1), 1,5 equiv de trimetil alumínio, agitando a mistura reacional durante 2 h a 80°C e vertendo-a em uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e DCM. Composto de título: ESI-MS: 563,2 [M+H]⁺; $t_R = 3,36$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0,22$ (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

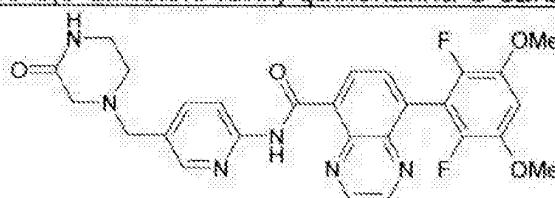
Exemplo 132: (6-piperazin-1-ilmetil-piridin-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O Intermediário 132 foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 115, porém usando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 124.1), 6-[4-(4-metóxi-benzil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-ilamina (etapa 111.1), 1,5 equiv de trimetil alumínio, agitando a mistura reacional durante 0,5 h a 80°C e vertendo-a em uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e DCM: ESI-MS: 641,1 [M+H]⁺; t_R = 3,72 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,22 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

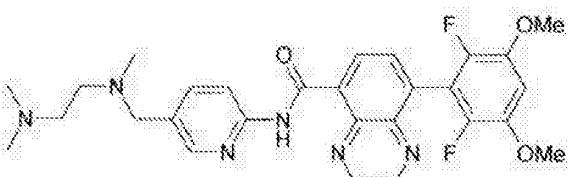
O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 105, porém agitando a mistura reacional durante 0,5 h a 120°C: ESI-MS: 521,1 [M+H]⁺; t_R = 3,21 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,06 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91,5:7,5:1).

Exemplo 133: [5-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 115, porém usando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 124.1), 4-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-piperazin-2-ona (etapa 103.1), 1,5 equiv de trimetil alumínio, agitando a mistura reacional durante 7 h a 80°C e vertendo-a em uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e DCM. O composto de título: ESI-MS: 535,1 [M+H]⁺; t_R = 3,50 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,16 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

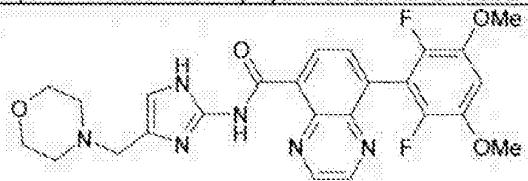
Exemplo 134: (5-[(2-dimetilamino-etyl)-metil-amino]-metil)-piridin-2-il-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento

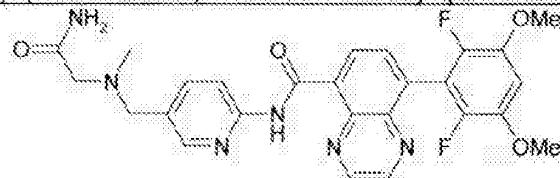
descrito no exemplo 115, porém usando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 124.1), N-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (preparado como descrito no exemplo 26 porém usando N,N,N'-trimetil-etano-1,2-diamina na etapa 26.2 e purificado por cromatografia de coluna), 1,5 equiv de trimetil alumínio, agitando a mistura reacional durante 5 h a 80°C e vertendo-a em uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e DCM. O composto de título: ESI-MS: 537,1 [M+H]⁺; t_R = 3,31 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,13 (DCM/MeOH, 95:5).

Exemplo 135: (4-morfolin-4-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém agitando a mistura reacional durante 2 h a 70°C e usando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 124.1). 4-(2-Nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-morfolina (etapa 23.1) foi usado em lugar de 2-nitroimidazol na etapa 14.3, e níquel Raney e MeOH/THF (1:1) em lugar de paládio sobre carbono e MeOH na etapa 14.2. O composto de título: ESI-MS: 511,1 [M+H]⁺; t_R = 3,21 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,34 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

Exemplo 136: {5-[{(carbamoylmetil-metil-amino)-metil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

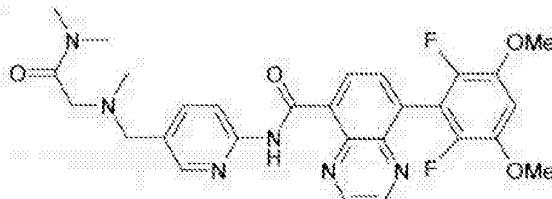


O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 115, porém usando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 124.1), 2-[(6-amino-piridin-3-ilmetil)-metil-amino]-acetamida (etapa 118.1), 2 equiv de trimetil alumínio, agitando a mistura reacional durante 22 h a 80°C e vertendo-a em uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e DCM. O composto de título:

ESI-MS: 523,1 [M+H]⁺; $t_R = 3,53$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0,16$ (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

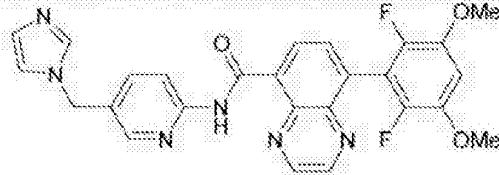
Exemplo 137: (5-[(dimetilcarbamoi)metil-metil-amino]-metil)-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

5 carboxílico



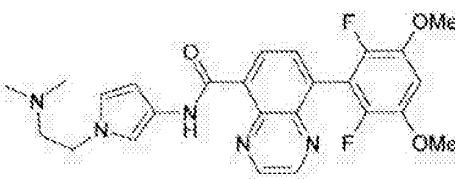
O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 115, porém usando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 124.1), 2-[6-amino-piridin-3-ilmetil]-metil-amino]-N,N-dimetil-acetamida (etapa 119.1), 2 equiv de trimetil alumínio, agitando a mistura reacional durante 6 h a 80°C e vertendo-a em uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e DCM. O composto de título: ESI-MS: 551,1 [M+H]⁺; $t_R = 3,81$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0,36$ (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

10 Exemplo 138: (5-imidazol-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



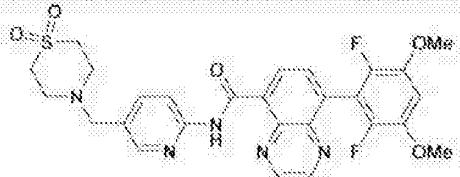
O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 115, porém usando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 124.1), 5-imidazol-1-ilmetil-piridin-2-ilamina (etapa 120.1), 2 equiv de trimetil alumínio, agitando a mistura reacional durante 3 h a 80°C e vertendo-a em uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e DCM. O composto de título: ESI-MS: 503,1 [M+H]⁺; $t_R = 3,76$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0,47$ (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 139: [1-(2-dimetilamino-etyl)-1H-pirrol-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



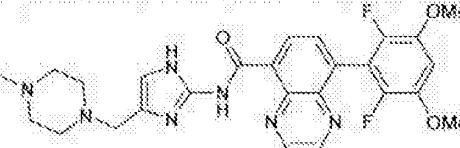
O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 124.1), 1-(2-dimetilamino-etyl)-1H-pirrol-3-ilamina (etapa 121.1) e agitando a mistura reacional durante 14 h em TA. Composto de título: ESI-MS: 482,1 [M+H]⁺; t_R = 3,66 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,21 (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 140: [5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 115, porém usando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 124.1), 5-(1,1-dioxotiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-2-ilamina (etapa 104.1), 2 equiv de trimetil alumínio, agitando a mistura reacional durante 6 h a 80°C e vertendo-a em uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e DCM. Composto de título: ESI-MS: 570,0 [M+H]⁺; t_R = 3,86 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,10 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

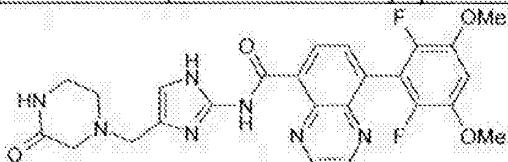
Exemplo 141: [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 124.1), níquel Raney e MeOH/THF (1:1) em lugar de paládio sobre carbono e MeOH na etapa 14.2, e 1-metil-4-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperazina (etapa 20.1)

em lugar de 2-nitroimidazol na etapa 14.3. Composto de título: ESI-MS: 524,1 [M+H]⁺; t_R = 3,03 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,22 (DCM/MeOH/NH₃²⁰, 94:5:1).

Exemplo 142: [4-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

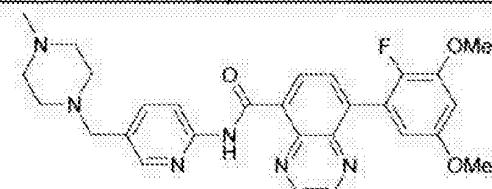


O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 124.1), níquel Raney e MeOH/THF (1:1) em lugar de paládio sobre carbono e MeOH na etapa 14.2, e 4-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperazin-2-ona (etapa 142.1) em lugar de 2-nitroimidazol na etapa 14.3. Composto de título: ESI-MS: 524,1 [M+H]⁺; t_R = 3,10 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,23 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 142.1: 4-(2-Nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperazin-2-ona

O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos na etapa 18.1, porém usando piperazin-2-ona em lugar de dietil amina, e foi obtido como uma amostra impura que foi usada sem outra purificação.

Exemplo 143: [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



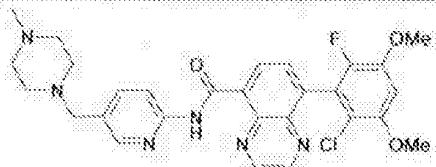
O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no Exemplo 115, porém usando etil éster de ácido 8-(2-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 143.1), 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (exemplo 31; purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel), e agitando a mistura reacional durante 1 h em refluxo. Composto de título: ESI-MS: 517,1 [M+H]⁺; t_R = 3,37 min (Sistema 1); TLC: R_f =

0,11 (DCM/MeOH/NH₃ ^{aq}, 94:5:1).

Etapa 143.1: etil éster de ácido 8-(2-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

SelectFluor (105 mg, 0,30 mmol) foi adicionado a uma solução resfriada (-5°C) de etil éster de ácido 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 115.1) (100 mg, 0,30 mmol) em CH₃CN (2 mL), sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi deixada aquecer para a TA durante 6 h e agitada naquela temperatura durante mais 12 h e diluída em EtOAc e uma solução aquosa saturada de NaHCO₃. A fase aquosa foi separada e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O e salmoura, secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (Hex/EtOAc, 3:2) para fornecer 50 mg do composto de título como um sólido esbranquiçado. Composto de título: ESI-MS: 357,2 [M+H]⁺; t_R = 4,58 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,24 (Hex/EtOAc, 3:2).

Exemplo 144: [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



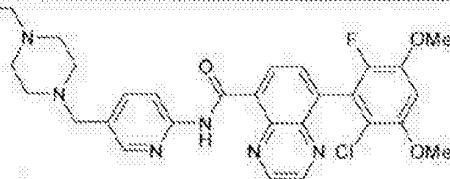
O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 115, porém usando etil éster de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 144.1), 5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (exemplo 31; purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel), 2 equiv de trimetil alumínio, agitando a mistura reacional durante 4 h a 80°C, vertendo-a em uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e DCM. Composto de título: ESI-MS: 551,1 [M+H]⁺; t_R = 3,50 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,20 (DCM/MeOH/NH₃ ^{aq}, 94:5:1).

Etapa 144.1: etil éster de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

Cloreto de sulfurila (0,35 mL, 4,33 mmols, 1,1 equiv) em CH₃CN (10 mL) foi adicionado gota a gota a uma solução resfriada (-30°C) de etil

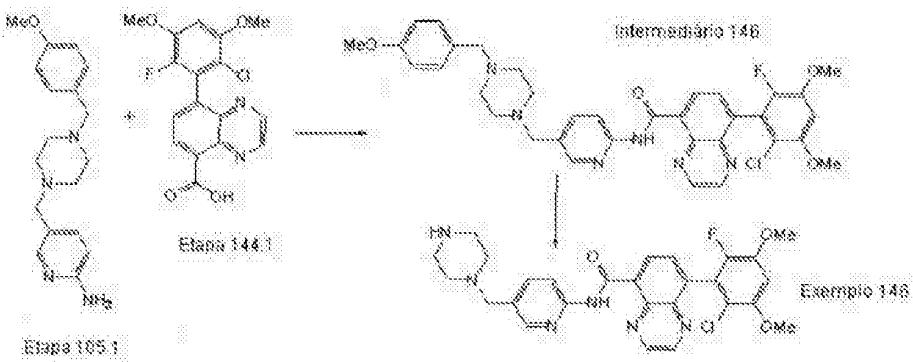
éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 143.1) (1,4 g, 3,93 mmols) em CH₃CN (40 mL). A mistura reacional foi saziada por adição de uma solução saturada de NaHCO₃, deixada aquecer para a TA e concentrada. O resíduo foi diluído em EtOAc e uma solução saturada de NaHCO₃. A fase aquosa foi separada e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O e salmoura, secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de silíca-gel (Hex/EtOAc, 3:2) para fornecer 1,27 g do composto de título como um sólido branco. Composto de título: ESI-MS: 391,1 [M+H]⁺; t_R = 4,71 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,12 (Hex/EtOAc, 3:2).

Exemplo 145: [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 115, porém usando etil éster de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 144.1), 5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (exemplo 26.1; purificado por cromatografia de coluna de silíca-gel), 2 equiv de trimetil alumínio, agitando a mistura reacional durante 7 h a 80°C, vertendo-a em uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e DCM. Composto de título: ESI-MS: 564,8 [M+H]⁺; t_R = 3,57 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,25 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

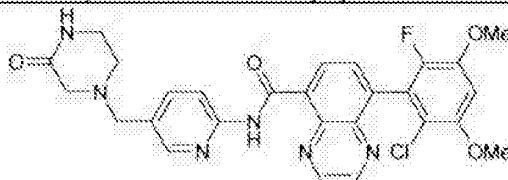
Exemplo 146: (5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O Intermediário 146 foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 115, porém usando etil éster de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 144.1), 5-[4-(4-metóxi-benzil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamina (etapa 105.1), 2 equiv de trimetil alumínio, agitando a mistura reacional durante 4 h a 80°C, vertendo-a em uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e DCM: ESI-MS: 657,0 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,58 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

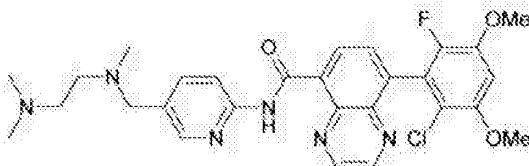
O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 105, porém agitando a mistura reacional durante 0,5 h a 120°C: ESI-MS: 537,0 [M+H]⁺; t_R = 3,38 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,05 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91,5:7,5:1).

Exemplo 147: [5-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 115, porém usando etil éster de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 144.1), 4-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-piperazin-2-oná (etapa 103.1), 2 equiv de trimetil alumínio, agitando a mistura reacional durante 6 h a 80°C, vertendo-a em uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e DCM. O composto de título: ESI-MS: 551,0 [M+H]⁺; t_R = 3,59 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,13 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

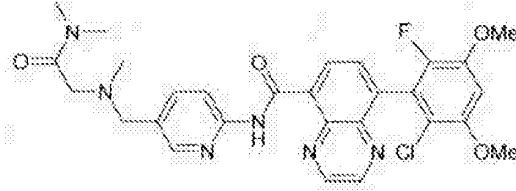
Exemplo 148: (5-[(2-dimetilamino-etyl)-metil-amino]-metil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 115, porém usando etil éster de ácido 8-(2-cloro-6-

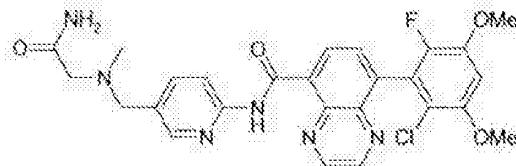
fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 144.1), N-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-N,N,N'-trimetil-etano-1,2-diamina (preparado como descrito no exemplo 26 porém usando N,N,N'-trimetil-etano-1,2-diamina na etapa 26.2 e purificado por cromatografia de coluna), 2 equiv de trimetil aluminio, agitando a mistura reacional durante 5 h a 80°C, vertendo-a em uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e DCM. O composto de título: ESI-MS: 553,1 [M+H]⁺; t_R = 3,43 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,06 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

Exemplo 149: {5-[(dimetilcarbamoiilmetyl-metil-amino)-metil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando etil éster de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 144.1), 2-[(6-amino-piridin-3-ilmetil)-metil-amino]-N,N-dimetil-acetamida (etapa 119.1), agitando a mistura reacional durante 72 h em TA. O composto de título: ESI-MS: 583,0 [M+H]⁺; t_R = 4,02 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,36 (DCM/MeOH, 9:1).

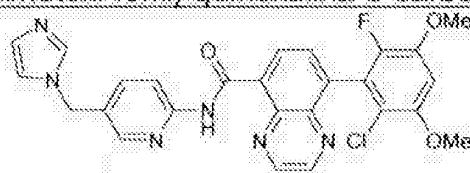
Exemplo 150: {5-[(carbamoiilmetyl-metil-amino)-metil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 115, porém usando etil éster de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 144.1), 2-[(6-amino-piridin-3-ilmetil)-metil-amino]-acetamida (etapa 118.1), 2 equiv de trimetil aluminio, agitando a mistura reacional durante 6 h a 80°C e vertendo-a em uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e DCM. O composto de título:

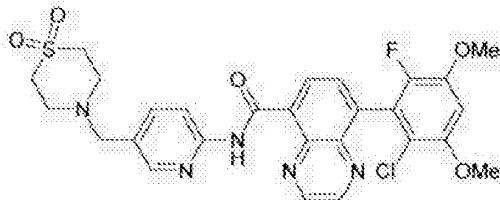
ESI-MS: 539,0 [M+H]⁺; $t_R = 3,61$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0,49$ (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 9:1).

Exemplo 151: (5-imidazol-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



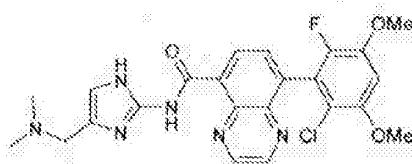
O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 115, porém usando etil éster de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 144.1), 5-imidazol-1-ilmetil-piridin-2-ilamina (etapa 120.1), 2 equiv de trimetil alumínio, agitando a mistura reacional durante 3 h a 80°C e vertendo-a em uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e DCM. O composto de título: ESI-MS: 519,0 [M+H]⁺; $t_R = 3,86$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0,40$ (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 152: [5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



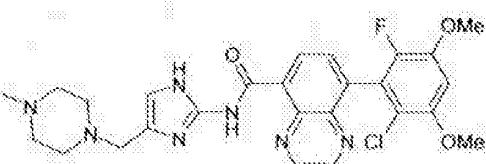
O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 115, porém usando etil éster de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 144.1), 5-(1,1-dioxotiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-2-ilamina (etapa 104.1), 2 equiv de trimetil alumínio, agitando a mistura reacional durante 6 h a 80°C, vertendo-a em uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e DCM. Composto de título: ESI-MS: 585,9 [M+H]⁺; $t_R = 3,96$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0,39$ (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

Exemplo 153: (4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



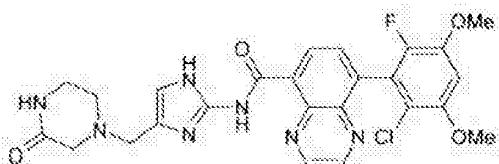
O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando etil éster de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 144.1), níquel Raney e MeOH/THF (1:1) em lugar de paládio sobre carbono e MeOH na etapa 14.2, e dimetil-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-amina (etapa 22.1) em lugar de 2-nitroimidazol na etapa 14.3. O composto de título: ESI-MS: 485,1 [M+H]⁺; t_R = 3,24 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,20 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91,5:7,5:1).

Exemplo 154: [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando etil éster de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 144.1), níquel Raney e MeOH/THF (1:1) em lugar de paládio sobre carbono e MeOH na etapa 14.2, e 1-metil-4-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperazina (etapa 20.1) em lugar de 2-nitroimidazol na etapa 14.3. Composto de título: ESI-MS: 540,0 [M+H]⁺; t_R = 3,07 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,23 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

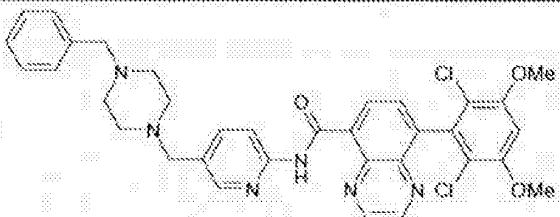
Exemplo 155: [4-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando etil éster de ácido 8-(2-cloro-6-

fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 144.1), níquel Raney e MeOH/THF (1:1) em lugar de paládio sobre carbono e MeOH na etapa 14.2, e 4-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperazin-2-ona (etapa 142.1) em lugar de 2-nitroimidazol na etapa 14.3. Composto de título: ESI-MS: 540,0 [M+H]⁺; $t_R = 3,18$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0,18$ (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 156: [5-(4-benzil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

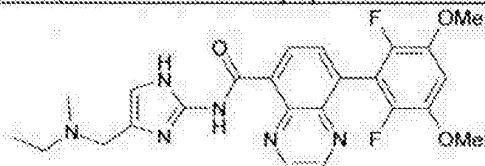


O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 5-(4-benzil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (etapa 156.1) e agitando a mistura reacional durante 72 h em TA. Composto de título: ESI-MS: 643,0 [M+H]⁺; $t_R = 4,02$ min (Sistema 1); TLC: $R_f \approx 0,55$ (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 156.1: 5-(4-Benzil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina

O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos nas etapas 100.1 a 100.2, porém usando 1-benzil-piperazina na etapa 100.2; ESI-MS: 283,2 [M+H]⁺.

Exemplo 157: (4-[(etil-metil-amino)-metil]-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



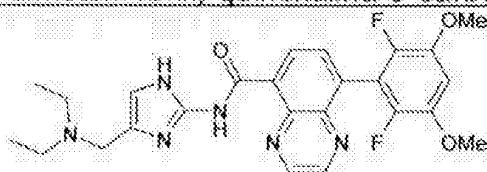
O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 124.1) e agitando a mistura reacional durante 3 h a 70°C. Etil-metil-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-amina (etapa 157.1) em lugar de 2-nitroimidazol foi usado na etapa 14.3, e níquel Raney e MeOH/THF (1:1) em lugar de paládio sobre carbono e MeOH na etapa 14.2. Composto de título: ESI-MS: 483,9 [M+H]⁺; TLC: $R_f =$

0,10 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 157.1: Etil-metil-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

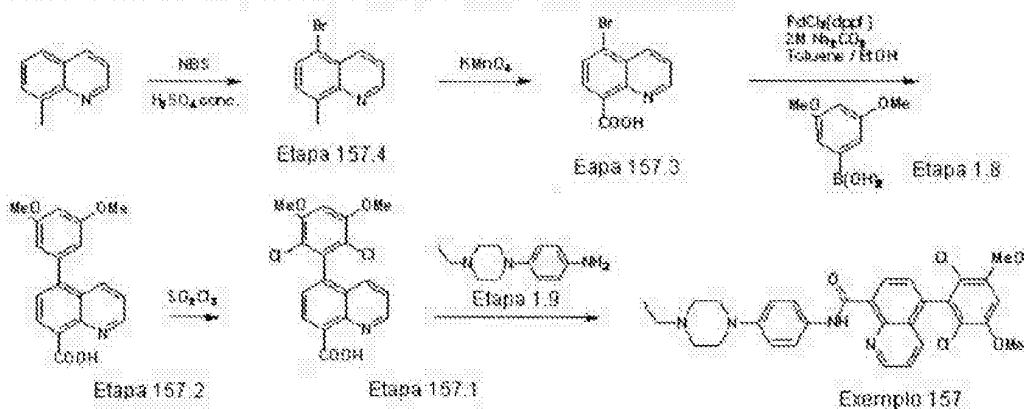
O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 18.1, porém usando 2 equivalentes de 2-nitroimidazol, etil-metil-amina em lugar de dietil amina, e agitando a mistura reacional durante 72 h a 82°C. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 89:10:1, em seguida 84:15:1) para fornecer uma amostra impura do composto de título que foi usado sem outra purificação.

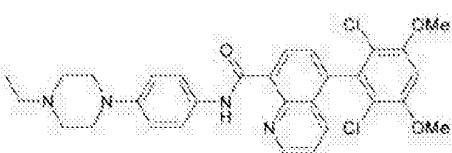
Exemplo 158: (4-dietilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido de 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém agitando a mistura reacional a 70°C durante 7 h e usando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 124.1). Dietil-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-amina (etapa 18.1) em lugar de 2-nitroimidazol foi usado na etapa 14.3, e níquel Raney e MeOH/THF (1:1) em lugar de paládio sobre carbono e MeOH na etapa 14.2. Composto de título: ESI-MS: 497,0 [M+H]⁺; t_R = 3,36 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,18 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91,5:7,5:1).

Exemplo 159: [4-(4-etyl-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico





Uma mistura de anidrido propilfosfônico (50% em DMF, 0,41 mL, 0,70 mmol, 2 equiv), ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (etapa 159.1) (132 mg, 0,35 mmol), 4-(4-etylpirazin-1-il)-anilina (etapa 1.9) (79 mg, 0,39 mmol, 1,1 equiv), DMAP (3 mg), e Et₃N (0,49 mL, 3,5 mmols, 10 equiv) em DMF (3 mL), foi agitada durante 16 h em TA, sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e H₂O. A camada aquosa foi separada e extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por trituração em EtOAc para fornecer o composto de título como um sólido amarelo: ES-MS: 564,9 / 566,9 [M+H]⁺; t_R = 4,45 min (Sistema 1).

Etapa 159.1: ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico

Cloreto de sulfurila (0,1 mL, 1,19 mmol, 1,5 equiv) foi adicionado gota a gota a uma suspensão resfriada (5°C) de ácido 5-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (etapa 159.2) (245 mg, 0,79 mmol) em CH₃CN (5 mL). A mistura reacional foi agitada a 5°C durante 15 min, saciada por adição de H₂O (0,2 mL), e concentrada. Trituração do resíduo em H₂O forneceu 270 mg do composto de título como um sólido branco: ESI-MS: 378,0 / 380,0 [M+H]⁺; t_R = 4,48 min (Sistema 1).

Etapa 159.2: ácido 5-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico

Uma mistura de ácido 3,5-dimetoxifenilborônico (217 mg, 1,19 mmol, 1,2 equiv) (etapa 1.8) em EtOH (0,5 mL) foi adicionada gota a gota a uma mistura de ácido 5-bromo-quinolina-8-carboxílico (etapa 159.3) (250 mg, 0,99 mmol), PdCl₂(dppf) (22mg, 0,03 mmol, 0,03 equiv), Na₂CO₃ (solução a 2 M em H₂O, 1 mL, 3,97 mmols, 4 equiv) em tolueno (5 mL) a 105°C, sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi agitada a 105°C durante 1h, deixada resfriar para a TA, diluída com EtOAc e H₂O, basificada por adição de uma solução aquosa a 2 N de NaOH (2mL), filtrada através de uma almofada de celita e o filtrado foi extraído com EtOAc. A camada aquo-

sa foi separada e acidificada para pH 5. O precipitado resultante foi coletado por filtração a vácuo para fornecer 248 mg do composto de título como um sólido branco: ESI-MS: 310,1 [M+H]⁺; t_R = 4,06 min (Sistema 1).

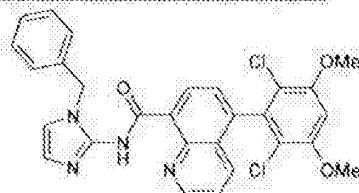
Etapa 159.3: ácido 5-bromo-quinolina-8-carboxílico

5 Uma solução de permanganato de potássio (18,2 g, 115,5 mmols, 2 equiv) em H₂O (200 mL) foi adicionada a uma solução quente (110°C) de 5-bromo-8-metil-quinolina (etapa 159.4) (12,8 g, 57,7 mmols) em piridina (120 mL). A mistura reacional foi agitada durante 10 min a 110°C e filtrada enquanto quente. O resíduo no filtro foi lavado com H₂O e piridina. O filtrado foi concentrado para remover piridina, diluído com Et₂O e basificado por adição de uma solução aquosa a 2 N de NaOH (20 mL). A camada aquosa foi separada e tornada ácida (pH 3) por adição de uma solução aquosa a 2 N de HCl. O precipitado resultante foi coletado por filtração a vácuo para fornecer 1,45 g do composto de título como um sólido verde: ESI-MS: 251,9 / 253,9 [M+H]⁺; t_R = 3,56 min (Sistema 1).

Etapa 159.4: 5-Bromo-8-metil-quinolina

NBS (13,7 g, 76,9 mmols, 1,1 equiv) foi adicionado porção a porção a uma solução resfriada (5°C) de 8-metil-quinolina (10 g, 69,9 mmols) em H₂SO₄ concentrado (150 mL). A mistura reacional foi agitada durante 18 h a 5°C, diluída em gelo (300 mL) e basificada por adição de uma solução aquosa de NaOH (10% em peso). O sólido branco resultante foi coletado por filtração a vácuo, enxaguado com água, e dissolvido em DCM. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para fornecer 15,2 g do composto de título como um sólido bege: ESI-MS: 221,9 / 223,9 [M+H]⁺; t_R = 3,59 min (Sistema 1).

Exemplo 160: (1-benzil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 159, porém usando 1-benzil-1H-imidazol-2-ilamina (eta-

pa 160.1). O composto de título: ESI-MS: 532,9 [M+H]⁺; t_R = 4,75 min (Sistema 1).

Etapa 160.1: 1-Benzil-1H-imidazol-2-ilamina

Uma suspensão de 1-benzil-2-nitro-1H-imidazol (etapa 160.2)

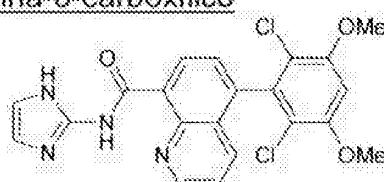
- 5 (410 mg, 1,16 mmol) e níquel Raney (40 mg) em MeOH (10 mL) foi agitada durante 3 h em TA, sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de celita e concentrada para fornecer 345 mg do composto de título como um sólido marrom: ESI-MS: 173,9 [M+H]⁺; t_R = 2,02 min (Sistema 1).

10 Etapa 160.2: 1-Benzil-2-nitro-1H-imidazol

- Cloreto de benzila (1,8 mL, 15,4 mmols, 1,2 equiv) foi adicionado a uma solução de 2-nitroimidazol (1,45 g, 12,8 mmols) e trietilamina (3,6 mL, 25,7 mmols, 2 equiv) em DCM (40 mL). A mistura reacional foi agitada em refluxo durante 72 h, deixada resfriar para a TA, diluída com DCM, lavada 15 com H₂O e salmoura, seca (sulfato de sódio), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (Hex/EtOAc, 7:3) para fornecer 1,31 g do composto de título como um sólido branco: ES-MS: 204,0 [M+H]⁺; t_R = 3,72 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,22 (Hex/EtOAc, 7:3).

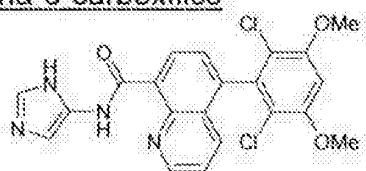
Exemplo 161: (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-

20 3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



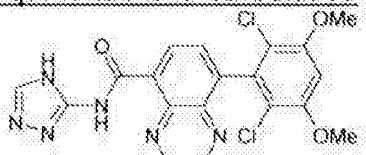
- Uma suspensão de (1-benzil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (exemplo 160) (100 mg, 1,16 mmol) e hidróxido de paládio (75 mg) em MeOH (5 mL) foi agitada durante 72 h em TA, sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de celita e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (Hex/EtOAc, 1:4) seguido por trituração em Et₂O para fornecer 15 mg do composto de título como um sólido amarelo: ES-MS: 442,9 [M+H]⁺; t_R = 4,05 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,08 (Hex/EtOAc, 1:4).

Exemplo 162: (3H-imidazol-4-il)-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



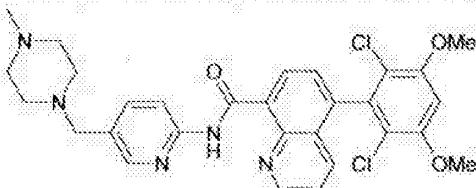
O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (etapa 159.1), agitando a mistura reacional durante 3 h a 70°C, e usando 4-nitro-imidazol em lugar de 2-nitroimidazol na etapa 14.3. O composto de título: ESI-MS: 442,9 [M+H]⁺; t_R = 3,93 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,17 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

Exemplo 163: (4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no Exemplo 14, porém usando ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (etapa 159.1), agitando a mistura reacional durante 4 h a 70°C, e usando 3-nitro-1,2,4-triazol em lugar de 2-nitroimidazol na etapa 14.3. O composto de título: ESI-MS: 443,9 [M+H]⁺; t_R = 4,60 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,33 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

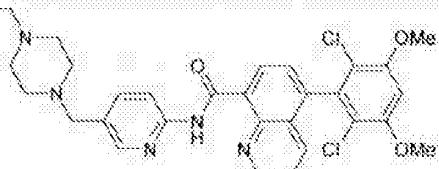
Exemplo 164: [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (etapa 159.1), 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (exemplo 31; purificado por cromatografia de coluna de sili-

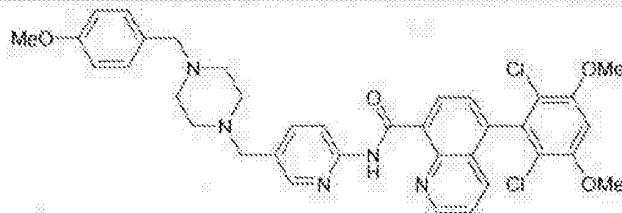
ca-gel), e agitando a mistura reacional durante 20 h em TA. Composto de título: ESI-MS: 566,1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,22 (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 165: [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



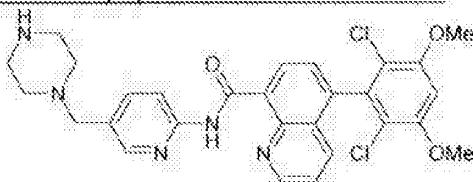
O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (etapa 159.1), 5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (etapa 26.1; purificado por cromatografia de coluna de silica-gel), e agitando a mistura reacional durante 20 h em TA. Composto de título: ESI-MS: 580,1 [M+H]⁺; t_R = 3,80 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,27 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

Exemplo 166: {5-[4-(4-metóxi-benzil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-il}-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (etapa 159.1), 5-[4-(4-metóxi-benzil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamina (etapa 105.1) e agitando a mistura reacional durante 20 h em TA. Composto de título: ESI-MS: 672,0 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,25 (DCM/MeOH, 9:1).

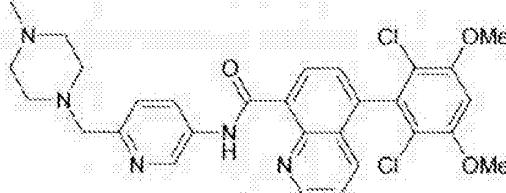
Exemplo 167: (5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento

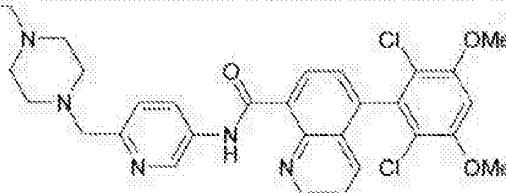
descrito no exemplo 105, porém usando {5-[4-(4-metóxi-benzil)-piperazin-1-ilmetil]-píndin-2-il}-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (exemplo 166) e agitando a mistura reacional durante 1 h a 120°C. Composto de título: ESI-MS: 552,1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,12 (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 168: [6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



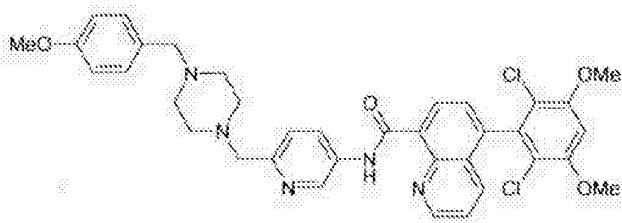
O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (etapa 159.1), 6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamina (etapa 39.1), e agitando a mistura reacional durante 3 h em TA. Composto de título: ESI-MS: 566,0 [M+H]⁺; t_R = 3,64 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,24 (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 169: [6-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



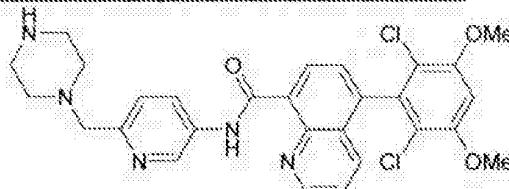
O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (etapa 159.1), 6-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamina (preparado como descrito no exemplo 39, porém usando N-etil-piperazina na etapa 39.2), e agitando a mistura reacional durante 3 h em TA. Composto de título: ESI-MS: 580,1 [M+H]⁺; t_R = 3,70 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,33 (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 170: {6-[4-(4-metóxi-benzil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



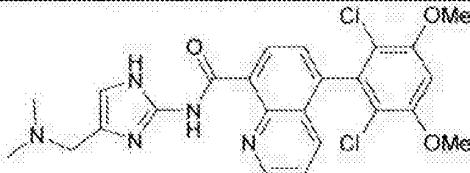
O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (etapa 159.1), 6-[4-(4-metóxi-benzil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-ilamina (etapa 111.1) e agitando a mistura reacional durante 20 h em TA. Composto de título: ESI-MS: 672,1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,45 (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 171: (6-piperazin-1-ilmetil-piridin-3-il)-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 105, porém usando (6-piperazin-1-ilmetil-piridin-3-il)-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (exemplo 170) e agitando a mistura reacional durante 1 h a 120°C. Composto de título: ESI-MS: 552,0 [M+H]⁺; t_R = 3,57 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,12 (DCM/MeOH, 9:1).

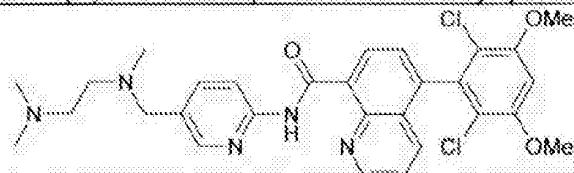
Exemplo 172: (4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando (6-piperazin-1-ilmetil-piridin-3-il)-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (exemplo 170), dimetil-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-amina (etapa 22.1) em lugar de 2-nitroimidazol na etapa 14.3, e níquel Raney e MeOH/THF (1:1)

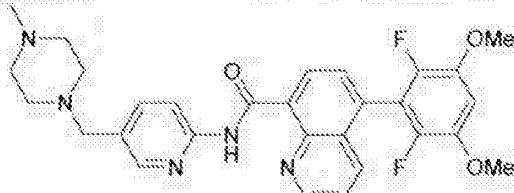
em lugar de paládio sobre carbono e MeOH na etapa 14.2. O composto de título: ESI-MS: 500,0 [M+H]⁺; t_R = 3,50 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,20 (DCM/MeOH, 9:1).

- Exemplo 173: (5-{{(2-dimetilamino-etyl)-metil-amino}-metil}-piridin-2-il)-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando (6-piperazin-1-ilmetil-piridin-3-il)-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (exemplo 170), N-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (preparado como descrito no exemplo 26 porém usando N,N,N'-trimetil-etano-1,2-diamina na etapa 26.2), e agitando a mistura reacional durante 14 h em TA. Composto de título: ESI-MS: 568,0 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,15 (DCM/MeOH, 9:1).

- Exemplo 174: [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 5-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 115, porém usando etil éster de ácido 5-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (etapa 174.1), 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (exemplo 31; purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel), 2 equiv de trimetil alumínio, agitando a mistura reacional durante 2 h a 80°C. Composto de título: ESI-MS: 534,1 [M+H]⁺; t_R = 3,56 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,14 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

Etapa 174.1: etil éster de ácido 5-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico

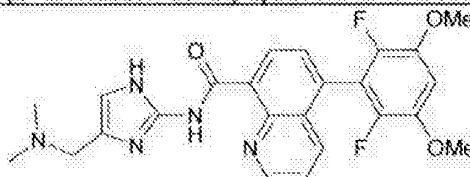
SelectFluor (2,04 g, 5,8 mmols, 2 equiv) foi adicionado a uma so-

luição resfriada (-5°C) de etil éster de ácido 5-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (etapa 174.2) (970 mg, 2,9 mmols) em CH₃CN (40 mL), sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi deixada aquecer para a TA, agitada naquela temperatura durante 6 h, saciada por adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, e concentrada. O resíduo foi diluído em EtOAc e uma solução aquosa saturada de NaHCO₃. A fase aquosa foi separada e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O e salmoura, secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (Hex/EtOAc, 3:2) seguido por trituração em Et₂O para fornecer 257 mg do composto de título; ESI-MS: 374,0 [M+H]⁺; t_R = 3,81 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,13 (Hex/EtOAc, 3:2).

Etapa 174.2: etil éster de ácido 5-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico

Uma mistura de ácido 5-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (etapa 159.2) (2 g), H₂SO₄ conc. (0,6 mL) e EtOH (100 mL) foi agitada em refluxo durante 30 h, deixada resfriar e concentrada. O resíduo foi diluído em EtOAc e uma solução aquosa saturada de NaHCO₃. A fase aquosa foi separada e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O e salmoura, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (Hex/EtOAc, 3:2) para fornecer 1,77 g do composto de título como um sólido branco. Composto de título: ESI-MS: 338,2 [M+H]⁺; t_R = 3,81 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,29 (Hex/EtOAc, 3:2).

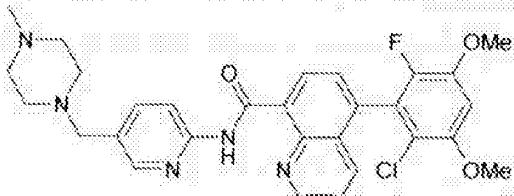
Exemplo 175: (4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 5-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 124.1), agitando

a mistura reacional durante 7 h a 70°C, e usando dimetil-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-amina (etapa 22.1) em lugar de 2-nitroimidazol na etapa 14.3, e níquel Raney e MeOH/THF (1:1) em lugar de paládio sobre carbono e MeOH na etapa 14.2. O composto de título: ESI-MS: 468,1 [M+H]⁺; t_R = 5 3,29 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,18 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91,5:7,5:1).

Exemplo 176: [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 5-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito na etapa 14.1, porém usando 5-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (etapa 176.1), 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (exemplo 31; purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel), e agitando a mistura reacional durante 16 h em TA. Composto de título: ESI-MS: 550,1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0,20 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

Etapa 176.1: ácido 5-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico

Uma mistura de etil éster de ácido 5-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (etapa 176.2) (235 mg, 0,60 mmol), uma solução aquosa a 2 N de LiOH (3 mL) e THF (3 mL) foi agitada durante 20 h em TA, diluída com H₂O e extraída com Et₂O. A camada aquosa foi acidificada para pH 4 por adição de uma solução aquosa a 2 N de HCl. O precipitado branco resultante foi coletado por filtração a vácuo fornecendo 210 mg do composto de título: ESI-MS: 362,1 [M+H]⁺; t_R = 4,24 min (Sistema 1).

Etapa 176.2: etil éster de ácido 5-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico

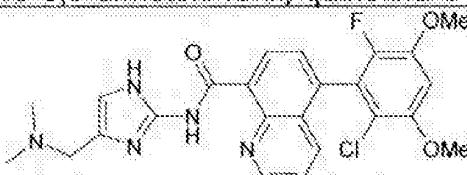
Cloreto de sulfuriila (75 µL, 0,93 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução resfriada (-20°C) de etil éster de ácido 5-(2-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (etapa 176.3) (330 mg, 0,93 mmol) em CH₃CN (6 mL). A mistura reacional foi agitada durante 10 min a -20°C, saci-

ada por adição de uma solução saturada de NaHCO_3 , e concentrada. O resíduo foi diluído em EtOAc e uma solução saturada de NaHCO_3 . A fase aquosa foi separada e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H_2O e salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (Hex/EtOAc, 3:2) para fornecer 240 mg do composto de título como um sólido branco. Composto de título: ESI-MS: 390,1 [$\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}} = 3,98$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0,15$ (Hex/EtOAc, 3:2).

Etapa 176.3: etil éster de ácido 5-(2-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico

SelectFluor (2,04 g, 5,8 mmols, 2 equiv) foi adicionado a uma solução resfriada (-5°C) de etil éster de ácido 5-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (etapa 174.2) (970 mg, 2,9 mmols) em CH_3CN (40 mL), sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi deixada aquecer para a TA, agitada naquela temperatura durante 6 h, saciada por adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 , e concentrada. O resíduo foi diluído em EtOAc e uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 . A fase aquosa foi separada e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H_2O e salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (Hex/EtOAc, 3:2) seguido por trituração em Et_2O para fornecer 355 mg do composto de título: ESI-MS: 356,2 [$\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}} = 3,80$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0,18$ (Hex/EtOAc, 3:2).

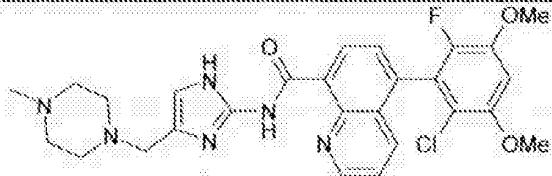
Exemplo 177: (4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 5-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando 5-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (etapa 176.1), agitando a mistura reacional durante 8 h a 70°C, e usando dimetil-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-amina (eta-

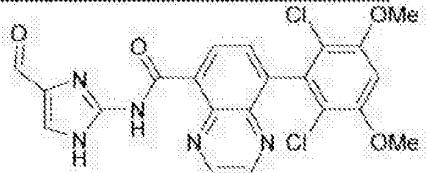
pa 22.1) em lugar de 2-nitroimidazol na etapa 14.3, e níquel Raney e MeOH/THF (1:1) em lugar de paládio sobre carbono e MeOH na etapa 14.2. O composto de título: ESI-MS: 484,1 [M+H]⁺; t_R = 3,39 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,15 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91,5:7,5:1).

- 5 Exemplo 178: [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 5-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia aos procedimentos descritos no exemplo 14, porém usando 5-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (etapa 176.1), agitando a mistura reacional durante 8 h a 70°C, e usando 1-metil-4-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperazina (etapa 20.1) em lugar de 2-nitroimidazol na etapa 14.3, e níquel Raney e MeOH/THF (1:1) em lugar de paládio sobre carbono e MeOH na etapa 14.2. Composto de título: ESI-MS: 539,1 [M+H]⁺; t_R = 3,33 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,22 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

- 15 Exemplo 179: (4-formil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



Uma mistura de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (300 mg, 0,791 mmol) (etapa 179.1), terc-butil éster de ácido 2-amino-4-dietoximetil-imidazol-1-carboxílico (226 mg, 0,791 mmol) (etapa 179.8), TBTU (305 mg, 0,949 mmol, 1,2 equiv) e DIEA (409 mg, 3,17 mmols, 4 equiv) em DMF (6 mL) foi agitada durante 48 h em TA. Após mais adição de terc-butil éster de ácido 2-amino-4-dietoximetil-imidazol-1-carboxílico (80 mg, 0,280 mmol) (etapa 179.8), a mistura reacional foi agitada durante mais 72 h em TA, diluída com EtOAc/H₂O e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-

gel (EtOAc/Hex, 1:1) para fornecer 470 mg de uma mistura de produtos. Parte desta mistura (280 mg) foi dissolvida em acetona (3 mL) e H₂O (2 mL) e tratada com PPTS (10,9 mg). A mistura reacional foi agitada durante 7 h em TA, aquecida para 50°C, agitada durante 20 h, deixada resfriar para a TA e diluída com EtOAc/H₂O. O precipitado amarelo resultante foi coletado por filtração a vácuo e seco para fornecer 128 mg do composto de título: ES-MS: 472 [M+H]⁺; t_R = 4,16 min (Sistema 1).

Etapa 179.1: ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

Cloreto de sulfonila (1,7 mL, 21,3 mmols, 2 equiv) foi adicionado gota a gota a uma suspensão resfriada (5°C) de ácido 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 179.2) (3,3 g, 10,6 mmols) em CH₃CN (30 mL). A mistura reacional foi agitada a 5°C durante 2 h, saciada por adição de H₂O, e concentrada. Trituração do resíduo em H₂O forneceu 4,0 g do composto de título como um sólido branco: ESI-MS: 379 [M+H]⁺; t_R = 4,54 min (Sistema 1).

Etapa 179.2: ácido 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

KOH (6,0 g, 107 mmols, 10 equiv) foi adicionado a 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrila (etapa 179.3) (3,12 g, 10,7 mmols) em etíleno glicol (30 mL). A mistura reacional foi agitada a 150°C durante 3 h (uma solução foi obtida), deixada resfriar para a TA, diluída com Et₂O/ H₂O, e extraída com Et₂O. A fase aquosa foi acidificada para pH 5 por adição de HCl. Filtração a vácuo da suspensão resultante forneceu 3,3 g do composto de título como um sólido amarelo: ESI-MS: 311 [M+H]⁺; t_R = 4,34 min (Sistema 1).

Etapa 179.3: 8-(3,5-Dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrila

Uma mistura de 5-bromo-8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina (etapa 179.4) (4,54 g, 13,2 mmols) e CuCN (1,54 g, 17,1 mmols, 1,3 equiv) em NMP (50 mL) foi agitada durante 2 h a 180°C, sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi deixada resfriar para a TA, diluída com EtOAc/(solução aquosa a 10% de etilenodiamina) (150 mL), e filtrada para for-

necer 1,19 g (batelada 1) do composto de título como um sólido amarelo. O filtrado foi extraído com DCM. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi triturado em EtOAc para fornecer 2,31 g (batelada 2) do composto de título; ESI-MS: 292 [M+H]⁺; t_R = 4,53 min (Sistema 1).

Etapa 179.4: 5-Bromo-8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina

Uma mistura de ácido 3,5-dimetoxifenilborônico (3,38 g, 18,6 mmols) em EtOH (15 mL) foi adicionada gota a gota a uma mistura de 5,8-dibromo-quinoxalina (etapa 179.5) (10,7 g, 37,1 mmols, 2 equiv), PdCl₂(dpff) (530 mg, 0,7 mmol, 0,03 equiv), Na₂CO₃ (solução a 2 M em H₂O, 37 mL, 74,3 mmols, 4 equiv) em tolueno (100 mL) a 105°C, sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi agitada a 105 °C durante 2 h, deixada resfriar para a TA, diluída com EtOAc e H₂O, filtrada através de uma almofada de celita e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por trituração em DCM, seguido por cromatografia de coluna de silicagel (Hex/EtOAc, 4:1) para fornecer 4,54 g do composto de título como um sólido amarelo; ES-MS: 345 [M+H]⁺; t_R = 5,13 min (Sistema 1); R_f = 0,17 (Hex/EtOAc, 4:1).

Etapa 179.5: 5,8-Dibromo-quinoxalina

Uma solução aquosa a 40% de gioxal (8,8 M, 6,3 mL, 55,1 mmols, 1,3 equiv) foi adicionada a uma suspensão de 3,6-dibromo-benzeno-1,2-diamina (etapa 179.6) (11,3 g, 42,4 mmols) em EtOH (280 mL). A mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante 3 h e deixada resfriar para a TA durante a noite. Filtração a vácuo da mistura reacional forneceu 9,7 g do composto de título como um sólido amarelo; APCI-MS: 286 / 288 / 291 [M-1]; t_R = 4,40 min (Sistema 1).

Etapa 179.6: 3,6-Dibromo-benzeno-1,2-diamina

NaBH₄ (26 g, 680 mmols, 10 equiv) foi adicionado porção a porção (2h) a uma suspensão vigorosamente agitada de 4,7-dibromo-benzo[1,2,5]triazol (etapa 179.7) (20 g, 68,0 mmols) em EtOH (400 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio e mantendo a temperatura interna abaixo

de 15°C. A mistura reacional foi deixada aquecer para 30°C, agitada durante 1 h, resfriada para 5°C, saciada por adição de H₂O (50 mL), e concentrada. O resíduo foi diluído com Et₂O/H₂O. A suspensão resultante foi filtrada e o filtrado extraído com Et₂O. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi triturado em hexano para fornecer 12 g do composto de título como um sólido branco: ESI-MS: 263 / 265 / 267 [M-H]⁺; t_R = 4,20 min (Sistema 1).

Etapa 179.7: 4,7-Dibromo-benzo[1,2,5]tiadiazol

Bromo (18,6 mL, 265 mmols, 1,2 equiv) foi adicionado a uma solução em refluxo de 1,2,5-benzotiazol (30 g, 220 mmols) em HBr (48% em H₂O, 150 mL). A mistura reacional foi agitada durante 4 h em refluxo e deixada resfriar para a TA. O sólido resultante foi coletado por filtração a vácuo, lavado com H₂O, seco sob vácuo, e triturado em MeOH para fornecer 63 g do composto de título como um sólido esbranquiçado: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 8,00 (s, 2H); t_R = 5,05 min (Sistema 1).

Etapa 179.8: terc-butil éster de ácido 2-amino-4-dietoximetil-imidazol-1-carboxílico

Uma mistura de 3-bromo-1,1-dietóxi-propan-2-ona (21,3 g, 95 mmols) (etapa 179.9) e N-terc-butoxicarbonilguanidina (45,3 g, 284 mmols, 3 equiv) (etapa 179.10) foi agitada a 50°C durante 8 h. A mistura reacional foi concentrada, diluída em EtOAc/H₂O e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, seca (Na₂SO₄) e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de silíca-gel (DCM/EtOAc, 3:7) seguido por trituração em Et₂O para fornecer 11,3 g do composto de título como um sólido branco: ES-MS: 286 [M+H]⁺; R_f = 0,34 (DCM/EtOAc, 3:7).

Etapa 179.9: 3-Bromo-1,1-dietóxi-propan-2-ona

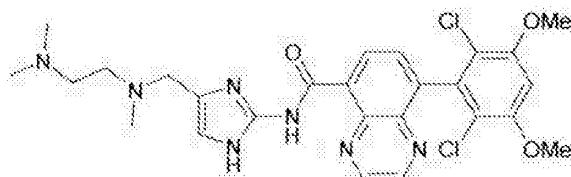
Brometo de cobre (II) (159 g, 711 mmols, 2,1 equiv) foi adicionado a uma solução mecanicamente agitada de dimetil acetal de aldeído pirúvico (40 g, 339 mmols) em EtOAc (1,5 L) em TA. A mistura reacional foi aquecida ao refluxo, agitada durante 3 h, resfriada para a TA, saciada por adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (500 mL), agitada durante 30 min e filtrada através de uma almofada de celita. O filtrado foi extra-

ido com EtOAc e os extractos orgânicos combinados foram lavados com H₂O e salmoura, secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por destilação para fornecer 22,4 g do composto de título como um óleo amarelo: ES-MS: 223 / 225 [M+H]⁺; bp: 80°C/40 mmbar.

5 etapa 179.10: N-terc-Butoxicarbonilguanidina

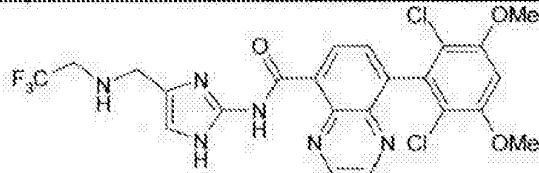
Cloridrato de guanidina (175 g, 1833 mmols, 4 equiv) foi adicionado a uma solução de NaOH (147 g, 3666 mmols, 8 equiv) em H₂O (360 mL), porção a porção e mantendo a temperatura interna em torno de 0°C. Anidrido de terc-butoxicarbonila (100 g, 458 mmols) em acetona (1,5 L) foi em seguida adicionado durante 2 h e a mistura reacional foi deixada aquecer para a TA durante 14 h. A acetona foi removida sob vácuo e a mistura aquosa resultante foi extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para fornecer 61,6 g do composto de título como um sólido branco: ES-MS: 160 [M+H]⁺.

15 Exemplo 180: (4-[(2-dimetilamino-etyl)-metil-amino]-metil)-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



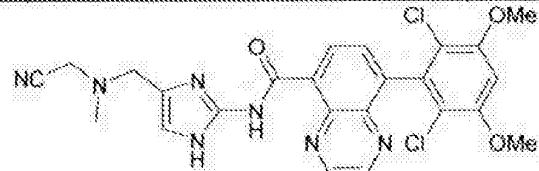
20 Triacetoxiboroidreto de sódio (168 mg, 0,794 mmol, 3 equiv) foi adicionado a uma suspensão de (4-formil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (125 mg, 0,265 mmol) (Exemplo 179) e N,N,N'-trimetiletilenodiamina (81 mg, 0,792 mmol, 3 equiv) em DCM (4 mL) em TA, sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi agitada durante 18 h em TA, diluída em DCM/H₂O e extraída com DCM. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1) seguido por trituração em Et₂O para fornecer 88 mg do composto de título como um sólido amarelo: ES-MS: 558 [M+H]⁺; t_R = 3,14 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,05 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 94:5:1).

Exemplo 181: (4-[(2,2,2-trifluoro-étilamino)-metil]-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



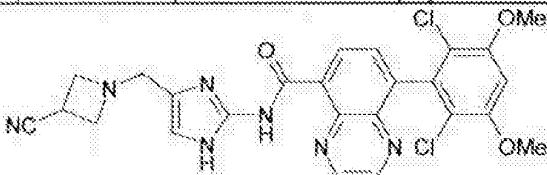
Triacetoxiboroidreto de sódio (101 mg, 0,476 mmol, 3 equiv) foi adicionado a uma suspensão de (4-formil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (75 mg, 0,159 mmol) e trifluoroetilamina (15 µL, 0,188 mmol), 1,18 equiv) em DCM (3 mL) em TA, sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi agitada durante 18 h em TA, saciada por adição de H₂O e extraída com DCM. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 98:1:1) seguido por trituração em Et₂O para fornecer 55 mg do composto de título como um sólido amarelo: ES-MS: 555 [M+H]⁺; t_R = 3,78 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,55 (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 182: (4-[(cianometil-metil-amino)-metil]-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 181, porém usando cloridrato de etilaminoacetonitrila em lugar de trifluoroetilamina. Composto de título: ES-MS: 526 / 528 [M+H]⁺; t_R = 3,88 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,24 (DCM/MeOH, 9:1).

Exemplo 183: [4-(3-ciano-azetidin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

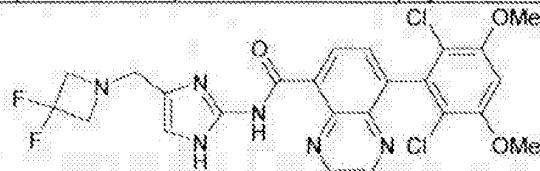


O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento

descrito no exemplo 181, porém usando cloridrato de etilaminoacetonitrila em lugar de trifluoroetilamina. Composto de título: ES-MS: 538 / 540 [M+H]⁺; t_R = 3,49 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,48 (DCM/MeOH, 9:1).

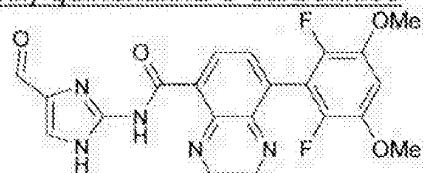
Exemplo 184: [4-(3,3-difluoro-azetidin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-

5 amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 180, porém usando cloridrato de 3,3-difluoroazetidina (1,2 equiv) em lugar de N,N,N'-trimetiletilenodiamina e agitando a mistura reacional durante 72 h em TA. Composto de título: ES-MS: 549 / 551 [M+H]⁺; t_R = 3,65 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,55 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91,5:7,5:1).

Exemplo 185: (4-formil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



Uma mistura de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-15 quinoxalina-5-carboxílico (200 mg, 0,578 mmol) (etapa 185.1), terc-butil éster de ácido 2-amino-4-dietoximetil-imidazol-1-carboxílico (198 mg, 0,693 mmol, 1,2 equiv) (etapa 179.8), TBTU (223 mg, 0,693 mmol, 1,2 equiv), DIEA (74,7 mg, 0,578 mmol) em DMF (4 mL) foi agitada durante 18 h em TA. A mistura reacional foi diluída em EtOAc/H₂O e extraída com EtOAc. A fase orgânica 20 foi lavada com H₂O e salmoura, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. A espuma amarela resultante (405 mg) foi dissolvida em acetona (5 mL) e H₂O (3 mL) e tratada com PPTS (30 mg). A mistura reacional foi aquecida para 50°C, agitada durante 2 h, deixada resfriar para a TA e diluída com EtOAc/H₂O. O precipitado amarelo resultante foi coletado por filtração a vácuo e 25 seco para fornecer 174 mg do composto de título: ES-MS: 440 [M+H]⁺; t_R = 3,89 min (Sistema 1).

Etapa 185.1: ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

Uma mistura de etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (885 mg, 2,37 mmols) (etapa 185.2), uma solução aquosa a 2N de LiOH (8 mL) e THF (8 mL) foi agitada durante 16 h em TA. THF foi removido sob vácuo. A mistura resultante foi diluída com Et₂O/H₂O. A camada aquosa foi separada e extraída com Et₂O. A camada aquosa foi acidificada para pH 6 por adição de uma solução aquosa a 2N de HCl. O precipitado amarelo resultante foi coletado por filtração a vácuo e seco para fornecer 701 mg do composto de título: ESI-MS: 347 [M+H]⁺; t_R = 3,16 min (Sistema 1).

Etapa 185.2: etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

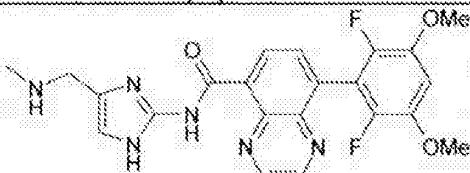
Tetrafluoroborato de 2,6-dicloro-1-fluoropiridínio (13,9 g, 54,6 mmols, 1,8 equiv) foi adicionado a uma solução resfriada (-5°C) de etil éster de ácido 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 185.3) (10,1 g, 29,9 mmols) em CH₃CN (100 mL). A mistura reacional foi deixada aquecer para a TA durante a noite, resfriada para 5°C e saciada por adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (20 mL). O solvente orgânico foi removido em vácuo e a camada residual foi diluída em EtOAc e uma solução aquosa saturada de NaHCO₃. A fase aquosa foi separada e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O e salmoura, secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. Várias purificações por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/Hex/Et₂O, 1:3:6) fornecem 2,93 g do composto de título como um sólido branco. Composto de título: ESI-MS: 375 [M+H]⁺; t_R = 4,60 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,19 (DCM/Hex/Et₂O, 1:3:6).

Etapa 185.3: etil éster de ácido 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

Uma mistura de ácido 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (etapa 179.2) (10 g), H₂SO₄ conc. (3 mL) e EtOH (500 mL) foi agitada em refluxo durante 7 h, deixada resfriar e concentrada. O resíduo foi diluído em EtOAc e uma solução aquosa saturada de NaHCO₃. A fase aquo-

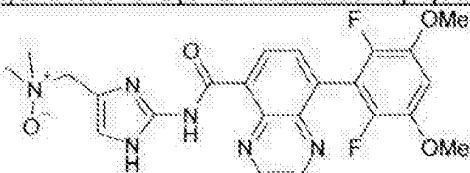
sa foi separada e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O e salmoura, secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas para fornecer 10,1 g do composto de título como um sólido bege. Composto de título: ESI-MS: 339 [M-H]⁻; t_R = 4,72 min (Sistema 1).

- 5 Exemplo 186: (4-metilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



Triacetoxiboroidreto de sódio (72,4 mg, 0,341 mmol, 1,5 equiv) foi adicionado a uma suspensão de (4-formil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (100 mg, 0,228 mmol) (exemplo 185) e metilamina (40% em peso em H₂O, 40 µL, 0,455 mmol, 2 equiv) em DCM (4 mL) em TA, sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi agitada durante 4 h em TA. Após mais adição de triacetoxiboroidreto de sódio (72,4 mg, 0,341 mmol, 1,5 equiv), a mistura reacional foi agitada durante mais 16 h em TA. Em seguida, metilamina (50 µL) e triacetoxiboroidreto de sódio (150 mg) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada durante 4 h em TA, diluída com EtOAc/solução aquosa saturada de NaHCO₃ e extraída com DCM. A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de silica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91,5:7,5:1) para fornecer 41 mg 10 do composto de título como um sólido amarelo: ES-MS: 455 [M+H]⁺; t_R = 3,00 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,10 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91,5:7,5:1).

- 15 Exemplo 187: (4-N,N-dimetil-N-oxidil-aminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



Uma mistura de (4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (30 mg, 0,64 mmol) (etapa 187.1) e mCPBA (20,1 g, 0,064 mmol) foi agitada durante

30 min a 5°C, diluída com DCM/solução aquosa saturada de NaHCO₃ e extraída com DCM/MeOH (9:1, v/v). A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 89:10:1) para fornecer 20 mg do composto de título como um sólido amarelo; ES-MS: 485 [M+H]⁺; t_R = 3,21 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,05 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 89:10:1).

Etapa 187.1: (4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

O composto de título foi preparado em analogia ao procedimento descrito no exemplo 180, porém usando cloridrato de dimetilamina (1,5 equiv) em lugar de N,N,N'-trimetiletilenodiamina e (4-formil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 7). Composto de título: ES-MS: 469 [M+H]⁺; t_R = 3,14 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0,22 (DCM/MeOH/NH₃^{aq}, 91,5:7,5:1).

Dados de ¹H RMN para exemplos selecionados são fornecidos na seguinte tabela:

Exemplo	Dados de ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6)
81	δ(ppm): 2,11 (s, 6 H), 2,14 (s, 3 H), 2,30 - 2,46 (m, 4 H), 3,49 (s, 2 H), 3,98 (s, 6 H), 7,05 (s, 1 H), 7,80 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,35 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 8,76 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 12,70 (s, 1 H)
92	δ(ppm): 0,96 (t, J=7,23 Hz, 3 H), 2,28 (q, J=7,43 Hz, 2 H), 2,30-2,60 (m, 8 H), 3,47 (s, 2 H), 3,92 (s, 6 H), 7,15 (t, J=8,41 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J=8,60, 2,35 Hz, 1 H), 8,11 (d, J=7,82 Hz, 1 H), 8,29 (d, J=1,56 Hz, 1 H), 8,35 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,71 (d, J=7,82 Hz, 1 H), 9,10 (d, J=1,56 Hz, 1 H), 9,20 (d, J=1,96 Hz, 1 H), 12,59 (s, 1 H)
122	δ(ppm): 2,15 (s, 3 H), 2,20-2,58 (m, 8 H), 2,59 (s, 3 H), 2,84 (s, 3 H), 3,47 (s, 2 H), 3,98 (s, 6 H), 7,04 (s, 1 H), 7,75 (d, J=7,82 Hz, 1 H), 7,79 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,35 (d, J=8,60 Hz, 1 H), 8,70 (d, J=7,82 Hz, 1 H), 13,43 (s, 1 H)
127	δ(ppm): 2,14 (s, 6 H), 3,32 (s, 2 H), 3,92 (s, 6 H), 6,67 (br s, 1 H), 7,15 (t, J=8,41 Hz, 1 H), 8,10 (d, J=7,82 Hz, 1 H), 8,62 (d, J=7,43 Hz, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H)

Exemplo	Dados de ^1H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)
135	δ (ppm): 2,38 (br s, 4 H), 3,31 (s, 2 H), 3,55 (br s, 4 H), 3,92 (s, 6 H), 6,74 (br s, 1 H), 7,15 (t, $J=8,41$ Hz, 1 H), 8,10 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H), 8,64 (br, s., 1 H), 9,10 (s, 1 H), 9,19 (br s, 1 H), 11,77 (br s, 1 H), 12,68 (br s, 1 H)
141	δ (ppm): 2,12 (s, 3 H), 2,20-2,50 (m, 8 H), 3,32 (s, 2 H), 3,92 (s, 6 H), 6,69 (br s, 1 H), 7,15 (t, $J=8,41$ Hz, 1 H), 8,10 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H), 8,63 (d, $J=7,04$ Hz, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H)
142	δ (ppm): 2,58 (br s, 2 H), 2,94 (s, 2 H), 3,13 (br s, 2 H), 3,41 (br s, 2 H), 3,92 (s, 6 H), 6,79 (br s, 1 H), 7,15 (t, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,71 (br s, 1 H), 8,10 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 8,63 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 9,19 (br s, 1 H), 11,81 (br s, 1 H), 12,68 (br s, 1 H)
145	δ (ppm): 0,96 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H), 1,90-2,70 (m, 10 H), 3,47 (s, 2 H) 3,95 (br s, 6 H), 7,10 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,80 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 8,02 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,34 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 8,73 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 12,64 (s, 1 H)
152	δ (ppm): 2,70-3,20 (m, 8 H), 3,70 (s, 2 H), 3,95 (d, $J=3,13$ Hz, 6 H), 7,10 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H), 7,86 (d, $J=8,60$ Hz, 1 H), 8,02 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H), 8,25 - 8,48 (m, 2 H), 8,72 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 12,65 (s, 1 H)
155	δ (ppm): 2,58 (br s, 2 H), 2,94 (s, 2 H), 3,13 (br s, 2 H), 3,42 (br s, 2 H), 3,95 (s, 6 H), 6,79 (br s, 1 H), 7,10 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,70 (br s, 1 H), 8,02 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H), 8,64 (br s, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 11,81 (br s, 1 H), 12,71 (br s, 1 H)
157	δ (ppm): 1,00 (t, $J=7,2$ Hz, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 2,38 (q, $J=7,0$ Hz, 2 H), 3,39 (br s, 2 H), 3,92 (s, 6 H), 6,68 (br s, 1 H), 7,15 (t, $J=8,2$ Hz, 1 H), 8,10 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 8,63 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H)
158	δ (ppm): 0,98 (t, $J=7,04$ Hz, 6 H), 2,36 - 2,57 (m, 4 H), 3,46 (br s, 2 H), 3,92 (s, 6 H), 6,68 (br s, 1 H), 7,15 (t, $J=8,21$ Hz, 1 H), 8,09 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H), 8,62 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H)
177	^1H RMN (600 MHz) δ (ppm): 2,20 (br s, 6 H), 3,45 (br s, 2 H), 3,99 (s, 6 H), 6,75 (br s, 1 H), 7,19 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,75 (dd, $J=8,3, 4,0$ Hz, 1 H), 7,82 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H), 8,03 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 8,80 (br s, 1 H), 9,22 (br s, 1 H), 11,77 (br s, 1 H), 13,88 (br s, 1 H)

Exemplo	Dados de ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6)
178	^1H RMN (600 Mz) δ (ppm): 2,16 (s, 3 H), 2,33 - 2,49 (m, 8 H), 3,34 (br s, 2 H), 3,99 (d, $J=5,0$ Hz, 6 H), 6,74 (br s, 1 H), 7,19 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,75 (dd, $J=8,5, 4,2$ Hz, 1 H), 7,82 (d, $J=7,5$ Hz, 1 H), 8,03 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 8,80 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H), 9,23 (br s, 1 H), 11,76 (br s, 1 H), 13,86 (br s, 1 H)
180	δ (ppm): 2,07 - 2,23 (m, 9 H), 2,32 - 2,39 (m, 2 H), 2,39 - 2,46 (m, 2 H), 3,42 (br s, 2 H), 3,98 (s, 6 H), 6,67 (br s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,92 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H), 8,67 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H), 9,05 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H), 9,16 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H)
183	δ (ppm): 3,30-4,20 (m, 13 H), 6,72 (br s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,92 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 8,67 (d, $J=6,6$ Hz, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H), 11,77 (br s, 1 H), 12,73 (br s, 1 H)
186	δ (ppm): 2,25 (s, 3 H), 3,52 (br s, 2 H), 3,92 (s, 6 H), 6,65 (br s, 1 H), 7,15 (t, $J=8,21$ Hz, 1 H), 8,10 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H), 8,63 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H)

br: amplo; s: singlet; d: duplo; t: triplo; q: quarteto; Hz: Hertz; ppm: parte por milhão

Os espectros de ^1H -RMN foram medidos em um espetrômetro Varian Mercury 400 ou um espetrômetro Bruker Avance 600.

5

Exemplo 188: formulações farmacêuticas

Exemplo 188.1: cápsulas macias

5000 cápsulas de gelatina macias, cada compreendendo como ingrediente ativo 0,05 g de qualquer um dos compostos de fórmula (I) mencionados em qualquer um dos exemplos precedentes são preparadas como segue: 250 g de ingrediente ativo pulverizado são suspensos em 2 litros de Lauroglicol* (laurato de propileno glicol, Gattefossé S.A., Saint Priest, França) e moidos em um pulverizador úmido para produzir um tamanho de partícula de cerca de 1 a 3 μm . 0,419 g porções da mistura são em seguida introduzidas em cápsulas de gelatina macias usando uma máquina de enchimento de cápsula.

Exemplo 188.2: comprimidos

Comprimidos, compreendendo, como ingrediente ativo 100 mg de qualquer um dos compostos de fórmula (I) mencionados em qualquer um dos exemplos precedentes são preparados com a seguinte composição de

acordo com procedimentos padrões.

	composto (I)	100 mg
	lactose cristalina	240 mg
	Avicel	80 mg
5	PVPPXL	20 mg
	Aerosil	2 mg
	estearato de magnésio	5 mg

O ingrediente ativo é misturado com os materiais veículos e comprimido por meio de uma máquina de compressão (Korsch EKO, diâmetro de impressão de 10 mm). Avicel® é celulose microcristalina (FMC, Filadélfia, USA). PVPPXL é polivinilpolipirrolidona, reticulada (BASF, Alemanha). Aerosil® é dióxido de silício (Degussa, Alemanha).

Exemplo 189: ensaios de atividades de proteína quinase

Compostos selecionados de fórmula (I) são ensaiados para medir sua capacidade de inibir proteínas quinases como descrito aqui.

Exemplo 189.1: atividades de proteína quinase medidas por um ensaio radiométrico

Organização do ensaio genérico: atividades de enzima foram medidas misturando-se 10 µL de uma solução de composto concentrada em

20 3 vezes ou controle com 10 µL da mistura de substrato correspondente (substrato peptídico, ATP e [$\gamma^{33}\text{P}$]ATP). As reações foram iniciadas por adição de 10 µL de uma solução concentrada em 3 vezes da respectiva enzima

em tampão de ensaio. As concentrações finais dos componentes do ensaio foram como a seguir: (FGFR-3-K650E) 10 ng de GST-FGR-3-K650E, 20 mM de Tris-HCl, pH 7,5, 3 mM de MnCl₂, 3 mM de MgCl₂, 1 mM de DTT,

25 250 µg/mL de PEG 20'000, 2 µg/mL de poli(EY) 4:1, DMSO a 1% e 0,5 µM de ATP (γ -[^{33}P]-ATP 0,1 µCi), (KDR) 15 ng de GST-KDR, 20 mM de Tris-HCl, pH 7,5, 1,0 mM de MnCl₂, 10 mM de MgCl₂, 1 mM de DTT, 10 µM de

Na₃VO₄, 250 µg/mL de PEG 20'000, 8,0 µg/mL de poli(Glu,Tyr) 4:1, DMSO a 1% e 8,0 µM de ATP (γ -[^{32}P]-ATP 0,1 µCi), (PDGFR-beta) 30 ng de GST-Xa-

30 PDGF-beta, 20 mM de Tris-HCl, pH 7,5, 10 mM de MnCl₂, 3,0 mM de MgCl₂, 1 mM de DTT, 10 µM de Na₃VO₄, 250 µg/mL de PEG 20'000, 3,0 µg/mL de

poli(Glu,Tyr) 4:1, DMSO a 1% e 1,0 μ M de ATP (γ -[33 P]-ATP 0,1 μ Ci), (RET) 15 ng de GST-Ret, 20 mM de Tris-HCl, pH 7,5, 1,0 mM de MnCl₂, 10 mM de MgCl₂, 1 mM de DTT, 3,0 μ g/mL de poli(Glu,Tyr) 4:1, DMSO a 1% e 2,0 μ M de ATP (γ -[33 P]-ATP 0,1 μ Ci).

5 Método de ligação de filtro (FB): ensaios de FB foram realizados em placas de 96 poços em temperatura ambiente durante 10 min em um volume final de 30 μ L incluindo os componentes como indicado na seção acima. As reações enzimáticas foram interrompidas pela adição de 20 μ L de 125 mM de EDTA e a incorporação de 33 P nos substratos polipeptídicos foi 10 quantificada como a seguir: 30 μ L da mistura reacional interrompida foram transferidos para membranas de Immobilon-PVDF previamente embebidas durante 5 min com metanol, enxaguadas com água, embebidas durante 5 min com H₃PO₄ a 0,5% e montadas sobre tubo de distribuição de vácuo com fonte de vácuo desconectada. Após manchamento, o vácuo foi conectado e cada poço enxaguado com 200 μ L de H₃PO₄ a 0,5%. As membranas 15 livres foram removidas e lavadas 4 vezes em um agitador com H₃PO₄ a 1% e uma vez com etanol. As membranas foram secas e cobertas com adição de 10 μ L/poço de um fluido de cintilação. As placas foram eventualmente seladas e contadas em uma contadora de cintilação de microplaca. Valores de IC₅₀ foram calculados por análise de regressão linear da porcentagem de 20 inibição do composto.

Exemplo 189.2: atividades de proteína quinase medidas pelo método TR-FRET de LanthaScreen

Organização de ensaio genérico: o ensaio foi conduzido em 25 temperatura ambiente em um robô de manipulação de líquido. As placas de ensaio contendo 50 nL de composto ou soluções de controle, 4,5 μ L de solução A (50 mM de Tris-HCl pH 7,4, 2,0 mM de MDTT, Tween20 a 0,05%, 0,02 mM de Na₃VO₄) incluindo uma concentração genérica de 2,0 μ M de ATP foram adicionados por poço, seguido por 4,5 μ L de solução B (BSA a 0,5%) 30 incluindo uma concentração genérica de 50 nM de poli(EAY) para fornecer 9,05 μ L de um volume de reação com concentrações finais de 2,0 μ M de ATP, 50 nM de poli(EAY), 25 mM de Tris-HCl pH 7,4, 1,0 mM de DTT, Twe-

en20 a 0,025%, 0,01 mM de Na₃VO₄, BSA a 0,025% bem como concentração específica da respectiva enzima e concentrações individuais de cátions divalentes: (FGFR-3-K650E) 0,2 nM de GST-FGR-3-K650E, 3,0 mM de MgCl₂, (KIT) 36,6 nM de GST-KIT, 10 mM de MnCl₂, (RET) 0,11 nM de GST-Xa-RET, 1,0 mM de MnCl₂, 10 mM de MgCl₂, (LCK) 3,3 nM de His-LCK, 10 mM de MnCl₂, (KDR) 0,38 nM de GST-KDR, 10 mM de MgCl₂, 1,0 mM de MnCl₂, (PDGFrAV561D) 4,4 nM de GST-PDGFRaV561D, 10 mM de MnCl₂. Após 1 hora de incubação, as reações de quinase foram interrompidas pela adição de 4,5 µL de solução de parada D (48 mM de EDTA, CH₃COONa a 0,08%, NP-40 a 0,04%) imediatamente seguido por 4,5 µL de solução A incluindo o anticorpo P-20 rotulado com Tb para detectar poli(EAY) fosforilada por TR-FRET (Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer). O volume de detecção total de 18,05 µL incluiu os seguintes componentes: 1,0 mM de ATP, 25 nM de poli(EAY), metade das concentrações de enzimas individuais e cátions divalentes como indicado acima e 12 mM de EDTA, 0,43 µg/mL de anticorpo Tb-PY20 (2,85 nM), 25 mM de Tris-HCl pH 7,4, 1,0 mM de DTT, Tween20 a 0,025%, 0,01 mM de Na₃VO₄, 0,01 mM de Na₃VO₄, 0,025%, CH₃COONa a 0,02%, NP-40 a 0,01%). Após um tempo de incubação de 45 min no escuro, as placas foram transferidas em uma leitora de fluorescência para contagem. O efeito de composto sobre a atividade enzimática foi obtido a partir das curvas de progresso linear e determinado a partir de uma leitura (medição de ponto final).

Exemplo 189.3: atividades de proteína quinase medidas pelo método Caliper microfluidico (I)

Organização de ensaio genérico: o ensaio foi preparado e incubado em um sistema robô de manipulação de líquido usando placas de 384 poços. As placas de ensaio contendo 50 nL de composto ou soluções de controle, 4,5 µL de solução A consistindo no substrato de peptídeo e ATP em tampão de ensaio foram adicionados. As reações foram iniciadas por adição de 4,5 µL de solução B consistindo na respectiva quinase em tampão de ensaio. As reações foram incubadas durante 1 hora a 30°C em um volume de reação final de 9,05 µL. Com base em um tampão de ensaio genérico

(50 mM de HEPES pH 7,5, 1 mM de DTT, Tween20 a 0,02%, BSA a 0,02%), os seguintes componentes foram adicionados:

(cAbI) 16 nM de His-cAbI, 5 µM de substrato de peptídeo (FITC-Ahx-EAIYAAPFAKKK-CONH₂), 10 mM de MgCl₂, 10 µM de ATP. Após incubação, as reações de quinase foram interrompidas pela adição de 16 µL de solução de parada (100 mM de HEPES, DMSO a 5%, reagente de revestimento a 0,1%, 10 mM de EDTA, Brij 35 a 0,015%). Subsequentemente, as placas de ensaio foram transferidas para uma leitora Caliper LabChip3000 e o substrato não fosforilado e o produto fosforilado foram separados e quantificados em um fragmento microfluídico. A partir destes dados a renovação das reações de quinase e os efeitos dos compostos foram calculados.

Exemplo 189.4: atividades de proteína quinase medidas pelo método Caliper microfluídico (II)

Organização de ensaio genérico: o ensaio foi preparado e incubado em um sistema robô de manipulação de líquido usando placas de 384 poços. As placas de ensaio contendo 50 nL de composto ou soluções de controle, 4,5 µL de solução A consistindo no substrato de peptídeo e ATP em tampão de ensaio foram adicionados. As reações foram iniciadas por adição de 4,5 µL de solução B consistindo na respectiva quinase em tampão de ensaio. As reações foram incubadas durante 1 hora a 30°C em um volume de reação final de 9,05 µL. Com base em um tampão de ensaio genérico (50 mM de HEPES pH 7,5, 1 mM de DTT, Tween20 a 0,02%, BSA a 0,02%), os seguintes componentes foram adicionados:

(cAbI-T315I) 2,4 nM de His-cAbI-T315I, 5 µM de substrato de peptídeo (FITC-Ahx-EAIYAAPFAKKK-CONH₂), 10 mM de MgCl₂, 10 µM de ATP. Após incubação, as reações de quinase foram interrompidas pela adição de 16 µL de solução de parada (100 mM de HEPES, DMSO a 5%, reagente de revestimento a 0,1%, 10 mM de EDTA, Brij 35 a 0,015%). Subsequentemente, as placas de ensaio foram transferidas para uma leitora Caliper LabChip3000 e o substrato não fosforilado e o produto fosforilado foram separados e quantificados em um fragmento microfluidico. A partir destes dados a renovação das reações de quinase e os efeitos dos compostos fo-

ram calculados.

Os compostos de fórmula (I) são ensaiados para medir sua capacidade de inibir FGFR3 quinase como descrito acima.

Os resultados são fornecidos na seguinte tabela:

Classificação	exemplo n°.
Excelente (IC ₅₀ < 0,1 μM)	1, 5, 6, 8-14, 18-23, 25-27, 31, 33, 34, 37, 39-43, 81, 88, 89, 92-95, 100-103, 105-109, 118-120, 122-138, 140, 141, 143-154, 159, 161, 164, 167, 172, 174-178
Bom (0,1 < IC ₅₀ < 0,5 μM)	38, 85, 90, 91, 104, 111-114, 139, 162, 165, 168, 169, 173
Moderado (0,5 μM < IC ₅₀ < 50 μM)	2-4, 7, 17, 24, 45-51, 56-62, 65, 67-70, 72, 75-80, 82, 83, 86, 87, 97-99, 115, 117, 121, 160, 163, 171

5 Os resultados selecionados para compostos específicos são fornecidos na seguinte tabela:

Exemplo	FGFR3 IC ₅₀ (nM)
2	530*
3	>10000*
4	1300*
6	74*
10	58*
11	31*
17	>10000*
20	16*
22	10*
24	530*
25	41*
31	22*
34	54*
38	270
43	87
56	1200*
58	700*
62	8100*

Exemplo	FGFR3 IC ₅₀ (nM)
69	>10000*
77	>10000
82	605
83	945
85	210
86	2550
91	485
93	7*
95	42
97	875
98	1050
99	>10000
106	20
112	139
122	14
124	10
127	16
135	11
136	11
139	265
143	44
144	7
152	32
153	11
154	9
155	12
167	99
172	70
173	245
174	16
175	9
176	51
177	10

Valores de IC₅₀ são os valores de IC₅₀ médios de 2 medições in-

dependentes. * Valor único.

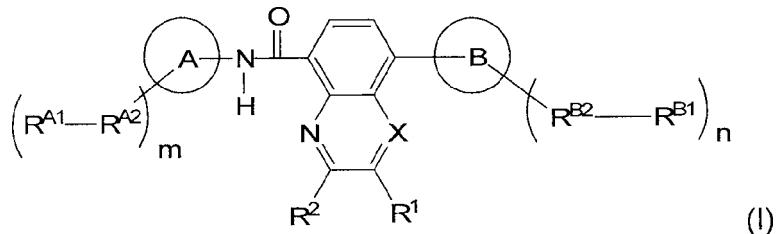
Além disso, compostos selecionados de fórmula (I) são ensaiados para medir sua capacidade de inibir outras quinases, tais como KDR, cKIT, PDGF-R, LCK, cABL, RET como descrito acima. Os resultados são fornecidos na seguinte tabela:

Enzima	KDR	cKIT	PDGF-R	LCK	cABL	RET
Faixa de IC ₅₀ (μM)	0,003 a 50	0,240 a 50	0,100 a 50	0,170 a 50	0,010 a 50	0,390 a 50

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula

(I):



ou um sal, solvato, N-óxido do mesmo, na qual

- 5 X representa N ou CH;
- R^1 representa
- hidrogênio,
- halogênio,
- $\text{C}_{1-12}\text{alquila}$,
- 10 $\text{C}_{1-12}\text{alquila}$ substituída em que os substituintes são selecionados do grupo consistindo em heterociclila mono-, bi-, tri- ou espirocíclica, saturada tendo 5 a 10 átomos de anel e cuja heterociclila é não substituída ou substituída por $\text{C}_{1-12}\text{alquila}$,
- amino,
- 15 amino monossubstituído em que o substituinte é selecionado do grupo consistindo em $\text{C}_{1-12}\text{alquila}$, amino $\text{C}_{1-12}\text{alquila}$, $\text{C}_{1-12}\text{alquil-amino-C}_{1-12}\text{alquila}$, di- $\text{C}_{1-12}\text{alquil-amino-C}_{1-12}\text{alquila}$,
- amino dissustituído em que os substituintes são selecionados do grupo consistindo em $\text{C}_{1-12}\text{alquila}$, amino $\text{C}_{1-12}\text{alquila}$, $\text{C}_{1-12}\text{alquil-amino-C}_{1-12}\text{alquila}$, di- $\text{C}_{1-12}\text{alquil-amino-C}_{1-12}\text{alquila}$,
- 20 $\text{C}_{1-12}\text{alcóxi}$,
- halo- $\text{C}_{1-12}\text{alcóxi}$;
- R^2 representa
- hidrogênio,
- 25 halogênio,
- $\text{C}_{1-12}\text{alquila}$,
- $\text{C}_{1-12}\text{alquila}$ substituída em que os substituintes são selecionados do grupo consistindo em heterociclila mono-, bi-, tri- ou espirocíclica, saturada tendo 5 a 10 átomos de anel e cuja heterociclila é não substituída ou substituída por $\text{C}_{1-12}\text{alquila}$,

da tendo 5 a 10 átomos de anel e cuja heterociclila é não substituída ou substituída por C₁₋₁₂alquila,

amino,

5 amino monossubstituído em que o substituinte é selecionado do grupo consistindo em C₁₋₁₂alquila, amino C₁₋₁₂alquila, C₁₋₁₂alquil-amino-C₁₋₁₂alquila, di-C₁₋₁₂alquil-amino-C₁₋₁₂alquila,

amino dissustituído em que os substituintes são selecionados do grupo consistindo em C₁₋₁₂alquila, amino C₁₋₁₂alquila, C₁₋₁₂alquil-amino-C₁₋₁₂alquila, di-C₁₋₁₂alquil-amino-C₁₋₁₂alquila,

10 C₁₋₁₂alcóxi,

halo-C₁₋₁₂alcóxi;

A representa uma porção aromática com 6 a 14 átomos de anel de carbono ou uma porção heteroaromática com 5 a 13 átomos de anel; pelo qual tal porção aromática ou heteroaromática é não substituída ou substituída por um ou mais substituintes -R^{A1}-R^{A2};

B representa uma porção aromática com 6 a 14 átomos de anel de carbono ou uma porção heteroaromática com 5 a 13 átomos de anel; pelo qual tal porção aromática ou heteroaromática é não substituída ou substituída por um ou mais substituintes -R^{B1}-R^{B2};

20 R^{A1} representa hidrogênio; ou formila, C₁₋₇alquilcarbonila, C₁₋₇alcoxicarbonila, aminocarbonila, N-C₁₋₇alquilaminocarbonila, N,N-di-C₁₋₇alquilaminocarbonila; benzila; ou

25 hidróxi, C₁₋₇alcóxi, amino-C₁₋₇alcóxi, N-C₁₋₇alquilamino-C₁₋₇alcóxi, N,N-di-C₁₋₇alquilamino-C₁₋₇alcóxi; heterociclil-C₁₋₇alcóxi pelo qual a dita heterociclila tem 3 a 10 átomos de anel, pelo menos um átomo de anel é nitrogênio, é ligada por meio de nitrogênio, é opcionalmente substituída por C₁₋₇alquila e/ou hidróxi; ou um grupo -NR^{A3}R^{A4} ou um grupo -C(O)-NR^{A3}R^{A4};

30 R^{A2} representa uma ligação direta ou uma C₁₋₁₂ alcanodi-ila de cadeia linear ou cadeia ramificada;

R^{A3} e R^{A4} representam independente um do outro hidrogênio, C₁₋₇alquila, hidróxi-C₁₋₇alquila, halogeno-C₁₋₇alquila, ciano-C₁₋₇alquila, amino-

- C₁₋₇alquila, N-C₁₋₇alquilamino-C₁₋₇alquila, N,N-di-C₁₋₇alquilamino-C₁₋₇alquila, aminocarbonil-C₁₋₇alquila, N-C₁₋₇alquilaminocarbonil-C₁₋₇alquila, N,N-di-C₁₋₇alquilaminocarbonil-C₁₋₇alquila, um heterociclo saturado, parcialmente saturado ou insaturado que tem 3 a 10 átomos de anel, e que é opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo consistindo em C₁₋₇alquila, hidroxila, oxo, hidróxi-C₁₋₇alquila, benzila, metoxibenzila, amino, C₁₋₇alquilamino, N,N-di-C₁₋₇alquilamino ou
- R^{A3} e R^{A4} representam juntamente com o nitrogênio ao qual eles são ligados um heterociclo saturado, parcialmente saturado ou insaturado que tem 3 a 10 átomos de anel, e que é opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo consistindo em C₁₋₇alquila, ciano, halogênio, hidroxila, oxo, hidróxi-C₁₋₇alquila, C₁₋₇alquilcarbonila, benzila, metoxibenzila, amino, C₁₋₇alquilamino, N,N-di-C₁₋₇alquilamino;
- R^{B1} representa halo, uma C₁₋₇alquila não substituída de cadeia linear ou cadeia ramificada, um C₁₋₇alcóxi não substituído de cadeia linear ou cadeia ramificada, halo-C₁₋₇alquila de cadeia linear ou cadeia ramificada;
- R^{B2} representa uma ligação direta;
- m representa um número inteiro selecionado de 0 a 3; e
- n representa um número inteiro selecionado de 0 a 5.
2. Composto da fórmula, (I) de acordo com a reivindicação 1, ou um sal, solvato, N-óxido do mesmo, caracterizado pelo fato de que B representa fenila e n representa 2, os substituintes $R^{B2}-R^{B1}$ estão nas posições orto;
- e em que, B representa fenila e n representa 4, os substituintes $R^{B2}-R^{B1}$ estão nas posições orto e meta.
3. Composto da fórmula, (I) de acordo com a reivindicação 1, ou um sal, solvato, N-óxido do mesmo, caracterizado pelo fato de que
- m representa 0, 1, 2 ou 3; e
- n representa 0, 1 ou 2.
4. Composto da fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1 ou 3, ou um sal, solvato, N-óxido do mesmo, caracterizado pelo fato de que
- R^1 representa

hidrogênio,
fluoro,
cloro,
 $C_{1-4}alquila$,

5 $C_{1-4}alquila$ substituída em que os substituintes são selecionados do grupo de heterociclica monocíclica, saturada tendo 5 a 6 átomos de anel e cuja heterociclica é não substituída ou substituída por $C_{1-4}alquila$,
amino,
amino monossubstituído em que o substituinte é selecionado do
10 grupo consistindo em $C_{1-4}alquila$, amino- $C_{1-4}alquila$, $C_{1-4}alquil-amino-C_{1-4}alquila$, di- $C_{1-4}alquil-amino C_{1-4}alquila$,
amino dissubstituído em que os substituintes são selecionados do grupo consistindo em $C_{1-4}alquila$, amino- $C_{1-4}alquila$, $C_{1-4}alquil-amino-C_{1-4}alquila$, di- $C_{1-4}alquil-amino C_{1-4}alquila$,

15 $C_{1-4}alcóxi$,
fluoro- $C_{1-4}alcóxi$,
cloro- $C_{1-4}alcóxi$;
 R^2 representa
hidrogênio,

20 fluoro,
cloro,
 $C_{1-4}alquila$,
 $C_{1-4}alquila$ substituída em que os substituintes são selecionados do grupo consistindo em heterociclica monocíclica, saturada tendo 5 a 6 átomos de anel e cuja heterociclica é não substituída ou substituída por $C_{1-4}alquila$,

25 amino,
amino monossubstituído em que o substituinte é selecionado do grupo consistindo em $C_{1-4}alquila$, amino- $C_{1-4}alquila$, $C_{1-4}alquil-amino-C_{1-4}alquila$, di- $C_{1-4}alquil-amino C_{1-4}alquila$,
amino dissubstituído em que os substituintes são selecionados do grupo consistindo em $C_{1-4}alquila$, amino- $C_{1-4}alquila$, $C_{1-4}alquil-amino-C_{1-4}$

$C_{1-4}alquila$, di- $C_{1-4}alquil-amino C_{1-4}alquila$,
 $C_{1-4}alcóxi$,
fluoro- $C_{1-4}alcóxi$,
cloro- $C_{1-4}alcóxi$;

5 A representa uma porção aromática selecionada do grupo consistindo em fenila, naftila ou uma porção heteroaromática com 5 a 6 anéis e pelo qual pelo menos um dos heteroátomos é nitrogênio, cada porção aromática ou heteroaromática é não substituída ou substituída por um ou mais substituintes $-R^{A1}-R^{A2}$;

10 B representa uma porção aromática selecionada do grupo consistindo em fenila, naftila ou uma porção heteroaromática com 5 a 10 anéis e pelo qual pelo menos um dos heteroátomos é nitrogênio ou enxofre, cada porção aromática ou heteroaromática é não substituída ou substituída por um ou mais substituintes $-R^{B1}-R^{B2}$;

15 R^{A1} representa hidrogênio; ou $C_{1-4}alquilcarbonila$, $C_{1-4}alcoxycarbonila$, aminocarbonila, N,N-di- $C_{1-4}alquilaminocarbonila$; ou hidróxi, $C_{1-4}alcóxi$, N,N-di- $C_{1-4}alquilamino-C_{1-4}alcóxi$; heterociclico- $C_{1-4}alcóxi$ pelo qual a dita heterociclica tem 5 a 6 átomos de anel, pelo menos um átomo de anel é nitrogênio, é ligada por meio de nitrogênio, é opcionalmente substituída por
20 $C_{1-4}alquila$; ou um grupo $-NR^{A3}R^{A4}$.

R^{A2} representa uma ligação direta ou uma C_{1-6} alcanodi-ila de cadeia linear ou cadeia ramificada;

25 R^{A3} e R^{A4} representam independente um do outro metila, etila, n- ou iso-propila, n-, iso-, sec- ou terc-butila, hidroximetila, 2-hidroxietila, amino-metila ou -etila, dimetilaminometila ou -etila, aminocarbonil-metila ou -etila, N,N-dimetil-aminocarbonil-metila ou -etila, N,N-diethylaminocarbonil-metila ou -etila ou

30 R^{A3} e R^{A4} representam juntamente com o nitrogênio ao qual eles são ligados um heterociclo saturado, parcialmente saturado ou insaturado selecionado do grupo consistindo em azetidina, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, e que é opcionalmente substituído por 1 substituinte selecionado do grupo consistindo em metila, etila, n- ou iso-

propila, n-, iso-, sec- ou terc-butila, ciano, halogênio, hidróxi, oxo, hidroxietila, benzila, metoxibenzila, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino;

5 R^{B1} representa metila, etila, n- ou iso-propila, n-, iso-, sec- ou terc-butila, n-pentila, n-hexila, n-heptila, metióxi, etióxi, n- ou iso-propóxi, n-, iso-, sec- ou terc-butóxi, n-pentóxi, n-hexóxi, n-heptóxi, fluormetila, clormetila, trifluorometila, fluoro, cloro, bromo;

 m representa 0 ou 1;

 n representa 0 ou 1.

10 5. Composto da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que:

 R¹ representa hidrogênio, (2-dimetilamino-etyl)-metil-amino, 4-etyl-piperazin-1-ilmetila, metila;

 R² representa hidrogênio, (2-dimetilamino-etyl)-metil-amino, 4-etyl-piperazin-1-il-metila, metila;

15 A representa arila ou heteroarila opcionalmente substituída em que a dita arila ou heteroarila é selecionada do grupo consistindo em fenila, piridila, pirimidila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila e em que a dita arila ou heteroarila é não substituída ou substituída por um ou mais substituintes - $R^{A1}-R^{A2}$;

20 B representa arila ou heteroarila opcionalmente substituída em que a dita arila ou heteroarila é selecionada do grupo consistindo em fenila, naftila, piridila, piridil-N-óxido, quinolinila, isoquinolinila, tiofenila, tionafenila e em que a dita arila ou heteroarila é não substituída ou substituída por um ou mais substituintes - $R^{B1}-R^{B2}$;

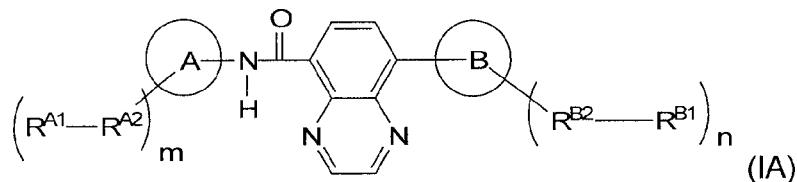
25 R^{A1} representa hidrogênio; ou metoxicarbonila, terc.butoxicarbonila, aminocarbonila; ou um grupo - $NR^{A3}R^{A4}$;

R^{A2} representa uma ligação direta, metandi-ila, 1,2-etanodi-ila, 1,1-etanodi-ila, 1,1-, 1,2-, 1,3-propanodi-ila e 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-butanodi-ila;

R^{B1} representa metila, metóxi, trifluorometila, fluoro, cloro;

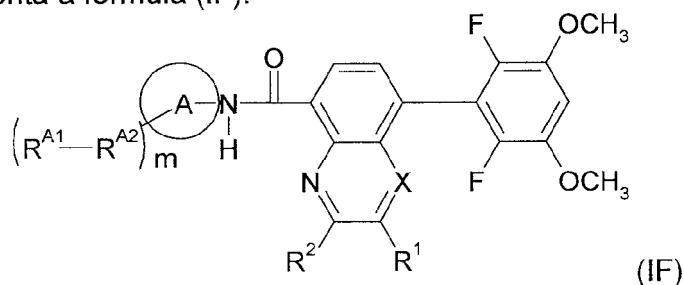
30 ou um sal, solvato, éster, N-óxido do mesmo.

 6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (IA):



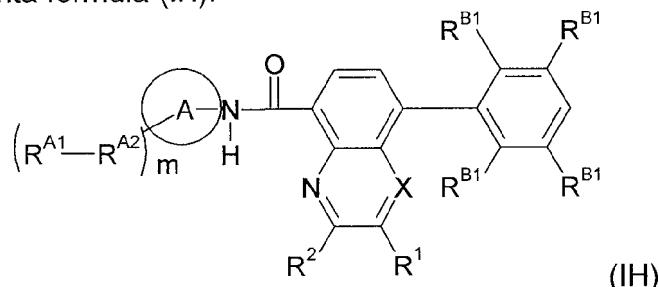
ou um sal, solvato, éster, N-óxido do mesmo, em que os substituintes são como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 5.

7. Composto da fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 5, ou um sal, solvato, éster, N-óxido do mesmo, caracterizado pelo fato 5 de que apresenta a fórmula (IF):



em que, R¹, R², R^{A1}-R^{A2}, A, X e m são como definidos na reivindicação 1, 2 ou 5.

8. Composto da fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 5, ou um sal, solvato, éster, N-óxido do mesmo, caracterizado pelo fato 10 de que apresenta fórmula (IH):



em que, R¹, R², R^{A1}-R^{A2}, A, X e m são como definidos na reivindicação 1, 2 ou 5.

9. Composto da fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, ou um sal, solvato, N-óxido do mesmo, caracterizado pelo fato de que é selecionado de:

[4-(4-ethyl-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

[3-(4-ethyl-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-

- dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 (4-carbamoil-fenil)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 (4-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 5 [4-(2-dimetilamino-etóxi)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 (5-carbamoil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 10 (4-hidróxi-fenil)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 (4-piperazin-1-il-fenil)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 [4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 15 15 [4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 [4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 20 [4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 [4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 25 (2H-pirazol-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 (3H-imidazol-4-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 30 (4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 (4-dietilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-

- dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 (4-pirrolidin-1-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-
- 5 (2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 [4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 (4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 10 (4-morfolin-4-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 (6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 [5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-
- 15 (2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 (5-dietilaminometil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 20 (5-dimetilaminometil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 (5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 (5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-
- 25 3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 (4,5-bis-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 30 [6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 [6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-

- 3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[2-(4-etil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
{6-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-piridin-3-il}-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
{6-[(2-dimetilamino-etyl)-metil-amino]-piridin-3-il}-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
10 [6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[6-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
(6-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
15 3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
(6-dietilaminometil-piridin-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
(6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
20 [4-(2-dimetilamino-etóxi)-fenil]-amida de ácido 8-(2-fluoro-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
(1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2-fluoro-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico
25 (5-dietilaminometil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico
[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico
30 (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico
[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-naftalen-1-

- il-quinoxalina-5-carboxílico
[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico
[3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-isoquinolin-4-il-5 quinoxalina-5-carboxílico
[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico
[4-(2-dimetilamino-etóxi)-fenil]-amida de ácido 8-isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico
10 (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico
[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico
[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-15 isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico
[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico
[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-benzo[b]tiofen-3-il-quinoxalina-5-carboxílico
20 (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-benzo[b]tiofen-3-il-quinoxalina-5-carboxílico
[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-benzo[b]tiofen-3-il-quinoxalina-5-carboxílico
[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-25 benzo[b]tiofen-3-il-quinoxalina-5-carboxílico
[3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2-cloro-5-metóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2-cloro-5-metóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
30 [4-(2-dimetilamino-etóxi)-fenil]-amida de ácido 8-(2-cloro-5-metóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
(1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2-cloro-5-metóxi-fenil)-

- quinoxalina-5-carboxílico
[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(4-metil-tiofen-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico
[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(4-metil-tiofen-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico
5 [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(4-metil-tiofen-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico
(1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(4-metil-tiofen-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico
10 [3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[4-(2-dimetilamino-etóxi)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-dimetil-fenil)-
15 fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
(1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
20 [6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
piridin-3-ilamida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-
25 quinoxalina-5-carboxílico
piridin-2-ilamida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
(5-metil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
30 (5-{[(2-dimetilamino-etyl)-metil-amino]-metil}-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
piridin-3-ilamida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-3-(4-

- etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carboxílico
- piridin-3-ilamida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2-(4-
- etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carboxílico
- piridin-2-ilamida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2-(4-
- 5 etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-quinoxalina-5-carboxílico
- piridin-2-ilamida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-quinoxalina-5-carboxílico
- 10 piridin-3-ilamida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(4-etyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-
- 15 difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- piridin-3-ilamida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- piridin-2-ilamida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 20 [5-(4-etyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-pirrolidin-1-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-{{(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil}-piridin-2-il}-amida de
- 25 ácido 8-(2-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-etyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-pirrolidin-1-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 30 [5-(4-etyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(3-metóxi-2,5-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-etyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-

- cloro-5-metóxi-3,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,5-dimetil-1-óxi-piridin-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico
[5-((R)-3-hidróxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-
- 5 (2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[5-((S)-3-hidróxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[5-(4-acetyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 10 [5-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[5-(1,1-dioxotiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
(5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-
- 15 3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
{5-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[5-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 20 [5-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[5-(2,2-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[5-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-
- 25 (2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
(6-piperazin-1-ilmetil-piridin-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[6-(3,3-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 30 [6-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[6-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-

- (2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
{5-[4-(4-metóxi-benzil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-il}-amida de
5 ácido 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
{5-[4-(4-metóxi-benzil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-il}-amida de
ácido 8-(3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
{5-[(carbamoilmetil-metil-amino)-metil]-piridin-2-il}-amida de áci-
do 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
10 {5-[(dimetilcarbamoilmetil-metil-amino)-metil]-piridin-2-il}-amida
de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
(5-imidazol-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-
3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[1-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-pirrol-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-
15 dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-
dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-2,3-dimetil-quinoxalina-5-carboxílico
(5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-
3,5-dimetóxi-fenil)-2,3-dimetil-quinoxalina-5-carboxílico
20 [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-
difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
(5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-
3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[5-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-
25 (2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
(4-dimethylaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-
difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[5-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-
(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
30 [5-(2,2-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-
(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[5-(3,3-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-

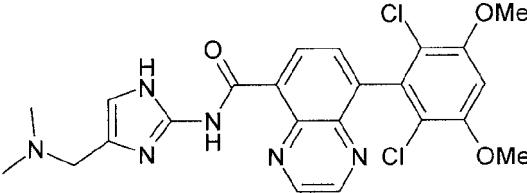
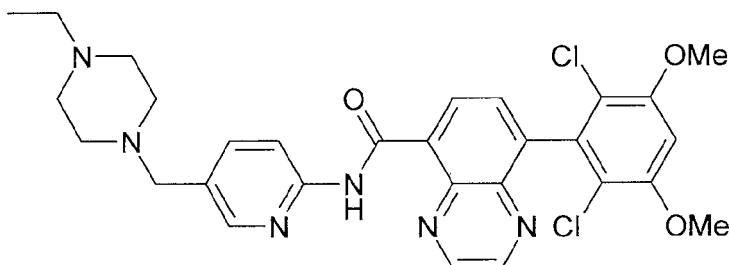
- (2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[6-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
(6-piperazin-1-ilmetil-piridin-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
5 [5-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
(5-{[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil}-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
10 (4-morfolin-4-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
{5-[(carbamoilmetil-metil-amino)-metil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
{5-[(dimetilcarbamoilmetil-metil-amino)-metil]-piridin-2-il}-amida
15 de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
(5-imidazol-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirrol-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
20 [5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[4-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
25 (2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
30 [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
(5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2-cloro-6-

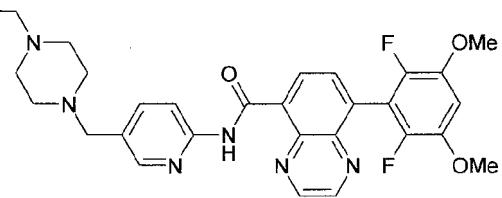
- fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[5-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
(5-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil]-piridin-2-il)-amida de
5 ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
{5-[(dimetilcarbamoi)metil-metil-amino]-metil]-piridin-2-il}-amida
de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
{5-[(carbamoi)metil-metil-amino]-metil]-piridin-2-il}-amida de áci-
do 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
10 (5-imidazol-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2-cloro-6-
fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-
(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
(4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2-cloro-
15 6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-
(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[4-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-
(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
20 [5-(4-benzil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-
dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
{4-[(etil-metil-amino)-metil]-1H-imidazol-2-il}-amida de ácido 8-
(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
(4-dietilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-
25 difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-
dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
(1-benzil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-
dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
30 (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-
fenil)-quinolina-8-carboxílico
(3H-imidazol-4-il)-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-

- fenil)-quinolina-8-carboxílico
 (4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
 5 [5-(4-ethyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
 {5-[4-(4-metóxi-benzil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-il}-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
 10 (5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
 [6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
 [6-(4-ethyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
 15 {6-[4-(4-metóxi-benzil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
 (6-piperazin-1-ilmetil-piridin-3-il)-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
 20 (4-dimethylaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
 (5-{{(2-dimethylamino-ethyl)-metil-amino]-metil}-piridin-2-il}-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
 [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 5-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
 25 (4-dimethylaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 5-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
 [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 5-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
 30 (4-dimethylaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 5-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
 [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 5-

- (2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
 (4-formil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 (4-{[(2-dimetilamino-etyl)-metil-amino]-metil}-1H-imidazol-2-il)-
 5 amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 {4-[(2,2,2-trifluoro-etylamino)-metil]-1H-imidazol-2-il}-amida de á-
 cido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 {4-[(cianometil-metil-amino)-metil]-1H-imidazol-2-il}-amida de á-
 cido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 10 [4-(3-ciano-azetidin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-
 (2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 [4-(3,3-difluoro-azetidin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de áci-
 do 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 (4-formil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-
 15 dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 (4-metilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-
 difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico; e
 (4-N,N-dimetil-N-oxidil-aminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de á-
 cido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico.
 20 10. Composto da fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1,
 ou um sal, solvato, N-óxido do mesmo, caracterizado pelo fato de que é se-
 lecionado de:
 (4-dietilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-
 dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 25 (4-pirrolidin-1-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-
 dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-
 (2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 [4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-
 30 (2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 (4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-
 dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

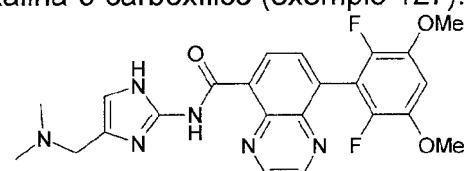
- (4-morfolin-4-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-etyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 5 [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(4-etyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-{{(2-dimetilamino-etyl)-metil-amino]-metil}-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 10 [6-(4-etyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-etyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 15 (4-pirrolidin-1-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 20 (5-{{(2-dimetilamino-etyl)-metil-amino]-metil}-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-morfolin-4-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 25 [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-
- 30 cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-etyl-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

- (5-{[(2-dimetilamino-etyl)-metil-amino]-metil}-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 (4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 5 [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 [4-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
 {4-[(etil-metil-amino)-metil]-1H-imidazol-2-il}-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico; e
- 10 (4-dietilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico.
11. Composto, caracterizado pelo fato de que é (4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 22):
- 15
- 
- ,
 ou um sal, solvato, N-óxido do mesmo.
12. Composto, caracterizado pelo fato de que é [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 26):
- 
- 20 ou um sal, solvato, N-óxido do mesmo.
13. Composto, caracterizado pelo fato de que é [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 92):



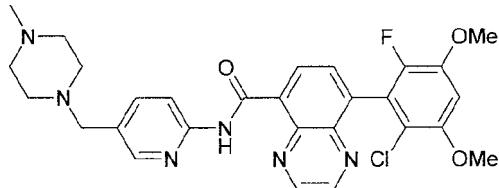
ou um sal, solvato, N-óxido do mesmo.

14. Composto, caracterizado pelo fato de que é (4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 127):



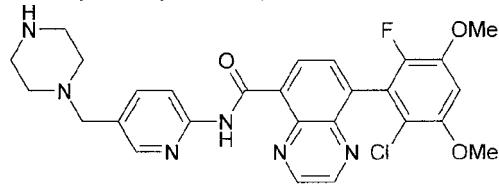
5 ou um sal, solvato, N-óxido do mesmo.

15. Composto, caracterizado pelo fato de que é [5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 144):



ou um sal, solvato, N-óxido do mesmo.

10 16. Composto, caracterizado pelo fato de que é (5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetóxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (exemplo 146):



ou um sal, solvato, N-óxido do mesmo.

17. Composto da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das 15 reivindicações 1 a 16, na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, N-óxido do mesmo, caracterizado pelo fato de ser como produto farmacêutico.

18. Composto da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 16, na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, N-óxido do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para uso como definido na reivindicação 17, em que o uso farmacêutico é no tratamento de uma ou mais doenças mediadas por proteína tirosina quinase.

5 19. Uso de um composto de fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, N-óxido do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma 10 ou mais doenças mediadas por proteína tirosina quinase.

10 20. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, N-óxido do mesmo, como ingrediente ativo; um ou mais material(ais) veículo(s) 15 e/ou diluentes farmaceuticamente aceitável(eis).

20 21. Composição farmacêutica combinada, adaptada para administração simultânea ou sequencial, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, N-óxido do mesmo; quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais parceiros de combinação; um ou mais material(ais) veículo(s) e / ou diluentes farmaceuticamente aceitável(eis).

25 22. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 20, ou composição farmacêutica combinada, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento de uma doença mediada por proteína tirosina quinase.

30 23. Combinação, caracterizada pelo fato de ser um composto de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, ou sal farmaceuticamente aceitável, solvato, N-óxido do mesmo, e um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

24. Combinação de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que o agente terapêutico é um composto antiproliferativo, citostático ou citotóxico selecionado de um inibidor de biossíntese de poliamina, um inibidor de uma proteína quinase, um inibidor de serina/treonina 5 proteína quinase, um inibidor de proteína quinase C, um inibidor de uma tirosina proteína quinase, uma citocina, um regulador de crescimento negativo, um inibidor de aromatase, um inibidor da interação de um domínio SH2 com uma proteína fosforilada, um antiestrogênio, um inibidor de topoisomerase I, um inibidor de topoisomerase II, um agente ativo de microtúbulo, um agente 10 alquilante, um antimetabólito antiproliferativo, um composto de platina, um bisfosfonato e um anticorpo monoclonal.

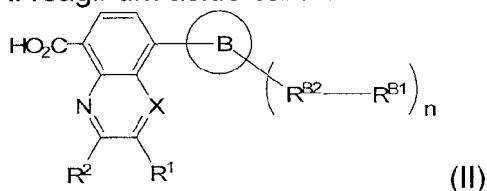
25. Composto para uso, uso, composição farmacêutica ou composição farmacêutica combinada de acordo com a reivindicação 18, 19 ou 22, caracterizado pelo fato de que a dita doença mediada por proteína tirosina quinase é uma doença mediada por FGFR quinase.

26. Composto para uso, uso, composição farmacêutica ou composição farmacêutica combinada de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que a dita doença mediada por FGFR quinase é câncer.

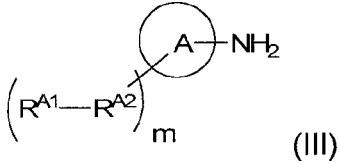
27. Composto para uso, uso, composição farmacêutica ou composição farmacêutica combinada de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o dito câncer é selecionado de um ou mais câncer de bexiga, câncer cérvix, carcinoma de célula escamosa oral, mieloma múltiplo, câncer de mama, câncer endometrial, câncer hepatocelular, distúrbios proliferativos mieloides SEM, linfoma, glioblastoma, carcinoma gástrico, carcinoma pancreático, carcinoma prostático, e tumor pituitário.

28. Processo para a fabricação de um composto da fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que comprehende:

método A: reagir um ácido carboxílico da fórmula (II):

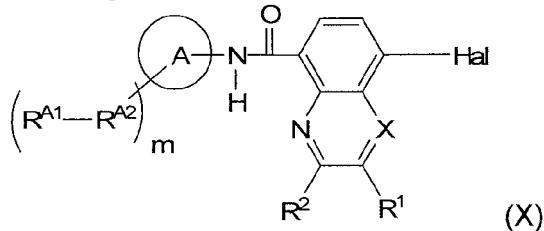


em que os substituintes são como definidos para um composto da fórmula (I), com uma amina da fórmula (III):

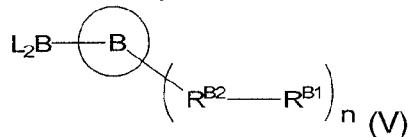


na presença de um diluente, opcionalmente na presença de uma base para obter um composto de fórmula I; ou

- 5 método B: reagir um composto de fórmula (X):



em que os substituintes são como definidos para um composto da fórmula (I) e Hal representa halo com um composto boro da fórmula (V):



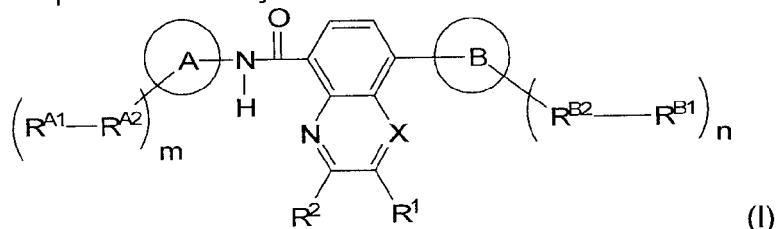
- 10 em que os substituintes são como definidos para um composto da fórmula (I) e L₂B representa um resíduo de ácido borônico, opcionalmente na presença de um diluente, opcionalmente na presença de um catalisador para obter um composto de fórmula I; e, opcionalmente, converter um sal obtidivél de um composto da fórmula (I) em um sal diferente do mesmo, e/ou converter um composto livre obtidivél da fórmula (I) em um sal do mesmo, e/ou separar um isômero obtidivél de um composto da fórmula (I) de um ou mais isômeros diferentes obtidivéis da fórmula (I).
- 15

29. Invenção, caracterizada por quaisquer de suas concretizações ou categorias de reivindicação englobadas pela matéria inicialmente revelada no pedido de patente ou em seus exemplos aqui apresentados.

RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE QUINOLINA E QUINOXALINAS COMO INIBIDORES DE PROTEÍNA TIROSINA QUINASE, SEUS USOS E PROCESSO DE FABRICAÇÃO, BEM COMO COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS E COMBINAÇÃO QUE OS COMPREENDE".

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I)



em que os substituintes são como definidos na especificação, na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster, N-óxido dos mesmos; processos para a preparação dos mesmos; a produtos farmacêuticos contendo tais compostos, em particular para o uso em uma ou mais doenças mediadas por proteína tirosina quinase.