



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

(21) BR 112020003283-2 A2



(22) Data do Depósito: 20/08/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 25/08/2020

(54) Título: DERIVADOS DE QUINOXALINA COMO ANTAGONISTAS DO RE-CEPTOR DE ADENOSINA

(51) Int. Cl.: C07D 403/12; C07D 413/14; C07D 403/04; C07D 403/14; C07D 405/04; (...).

(30) Prioridade Unionista: 21/08/2017 EP 17187100.7.

(71) Depositante(es): MERCK PATENT GMBH.

(72) Inventor(es): EVA-MARIA TANZER; KAI SCHIEMANN; MARKUS KLEIN.

(86) Pedido PCT: PCT EP2018072397 de 20/08/2018

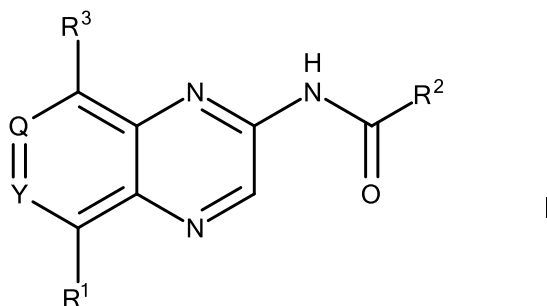
(87) Publicação PCT: WO 2019/038214 de 28/02/2019

(85) Data da Fase Nacional: 17/02/2020

(57) Resumo: A invenção refere-se aos derivados de quinoxalina da fórmula geral (I), e ao uso dos compostos da presente invenção para o tratamento e/ou prevenção de doenças e distúrbios hiperproliferativos ou infecciosos em mamíferos, especialmente seres humanos, e composições farmacêuticas contendo tais compostos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE QUINOXALINA COMO ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE ADENOSINA**".

[0001] A invenção refere-se aos derivados de quinoxalina da fórmula geral I,



e ao uso dos compostos da presente invenção para o tratamento e/ou prevenção de doenças e distúrbios hiperproliferativos ou infecciosos em mamíferos, especialmente seres humanos, e composições farmacêuticas contendo esses compostos.

Antecedentes da invenção

[0002] A adenosina é um modulador ubíquo de inúmeras atividades fisiológicas, particularmente dentro dos sistemas cardiovascular, nervoso e imunológico. A adenosina está relacionada tanto estrutural quanto metabolicamente aos nucleotídeos bioativos trifosfato de adenosina (ATP), difosfato de adenosina (ADP), monofosfato de adenosina (AMP) e monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), ao agente de metilação bioquímico S-adenosil-L-metiona (SAM) e estruturalmente às coenzimas NAD, FAD e coenzima A e ao RNA.

[0003] Através dos receptores da superfície celular, a adenosina modula diversas funções fisiológicas, incluindo indução de sedação, vasodilatação, supressão da frequência cardíaca e contratilidade, inibição da capacidade de agregação das plaquetas, estimulação da gliconeogênese e inibição da lipólise. Estudos mostram que a adenosina é capaz de ativar adenilato ciclases, abrir canais de potássio, reduzir o

fluxo através dos canais de cálcio e inibir ou estimular a movimentação de fosfoinositida por meio de mecanismos mediados por receptores (Muller C. E. and Stein B., *Current Pharmaceutical Design*, 2: 501, 1996; Muller C. E., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 7(5): 419, 1997).

[0004] Os receptores de adenosina pertencem à superfamília dos receptores acoplados à proteína G (GPCRs). Quatro subtipos principais de receptores de adenosina foram caracterizados farmacológica, estrutural e funcionalmente (Fredholm et al., *Pharm. Rev.*, 46: 143-156, 1994) e referidos como A₁, A_{2A}, A_{2B} e A₃. Embora o mesmo receptor de adenosina possa acoplar-se a diferentes proteínas G, os receptores A₁ e A₃ da adenosina geralmente acoplam-se às proteínas G inibidoras referidas como G_i e G_o, que inibem a adenilato ciclase e infrarregulam os níveis de cAMP celular. Por outro lado, os receptores de adenosina A_{2A} e A_{2B} acoplam-se às proteínas G estimuladoras referidas como G_s que ativam a adenilato ciclase e aumentam os níveis intracelulares de cAMP (Linden J., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 41: 775-87 2001).

[0005] De acordo com a invenção, "ligantes seletivos do receptor de adenosina" são substâncias que se ligam seletivamente a um ou mais subtipos de receptores de adenosina, imitando assim a ação da adenosina (agonistas de adenosina) ou bloqueando sua ação (antagonistas de adenosina). De acordo com a sua seletividade de receptor, os ligantes seletivos do receptor de adenosina podem ser divididos em diferentes categorias, por exemplo, ligantes que se ligam seletivamente aos receptores A₁ ou A₂ e, no caso destes, também, por exemplo, aqueles que se ligam seletivamente aos receptores A_{2A} ou A_{2B}. Também são possíveis ligantes do receptor de adenosina que se ligam seletivamente a uma pluralidade de subtipos dos receptores de adenosina, por exemplo, ligantes que se ligam seletivamente aos receptores A₁ e A₂, mas não aos A₃. A seletividade do receptor anteriormente

mencionado pode ser determinada pelo efeito das substâncias nas linhagens celulares que, após a transfecção estável com o cDNA correspondente, expressam os subtipos de receptor em questão (Olah, M. E. et al., J. Biol. Chem., 267: 10764-10770, 1992). O efeito das substâncias nessas linhagens celulares pode ser monitorado por medição bioquímica do cAMP mensageiro intracelular (Klotz, K. N. et al., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 357: 1-9, 1998).

[0006] Sabe-se que o sistema de receptor A₁ inclui a ativação da fosfolipase C e a modulação dos canais de íon de potássio e cálcio. O subtipo A₃, além de sua associação com a adenilato ciclase, também estimula a fosfolipase C e, portanto, ativa os canais de íon de cálcio.

[0007] O receptor A₁ (326 a 328 aminoácidos) foi clonado de várias espécies (canino, ser humano, rato, cachorro, pintinho, bovino, porquinho da índia) com 90 a 95% de identificada de sequência entre as espécies de mamífero. O receptor A_{2A} (409 a 412 aminoácidos) foi clonado de canino, rato, ser humano, porquinho da índia e camundongo. O receptor A_{2B} (332 aminoácidos) foi clonado de ser humano e camundongo com 45% de homologia de A_{2B} humano com receptores A₁ e A_{2A} humanos. O receptor A₃ (317 a 320 aminoácidos) foi clonado a partir de ser humano, rato, cão, coelho e ovelha.

[0008] Os subtipos de receptores A₁ e A_{2A} são propostos para desempenhar papéis complementares na regulação da adenosina do fornecimento de energia. A adenosina, que é um produto metabólico do ATP, difunde-se da célula e atua localmente para ativar os receptores de adenosina para diminuir a demanda de oxigênio (A₁ e A₃) ou aumentar o fornecimento de oxigênio (A_{2A}) e, assim, restabelecer o equilíbrio do fornecimento / demanda de energia dentro o tecido. As ações de ambos os subtipos são para aumentar a quantidade de oxigênio disponível no tecido e proteger as células contra danos provocados por um desequilíbrio de oxigênio a curto prazo. Uma das funções

importantes da adenosina endógena é a prevenção de danos durante traumas tais como hipoxia, isquemia, hipotensão e atividade convulsiva. Além disso, sabe-se que a ligação do agonista do receptor de adenosina aos mastócitos que expressam o receptor A_3 de rato resultou em aumento das concentrações de trifosfato de inositol e cálcio intracelular, o que potencializou a secreção induzida por antígeno de mediadores inflamatórios. Portanto, o receptor A_3 desempenha um papel na mediação de ataques asmáticos e outras respostas alérgicas.

[0009] Estes receptores de adenosina são codificados por genes distintos e são classificados de acordo com suas afinidades por análogos da adenosina e antagonistas da metilxantina (Klinger et al., *Cell Signal.*, 14 (2): 99-108, 2002).

[0010] No que refere-se ao papel da adenosina no sistema nervoso, as primeiras observações foram feitas sobre os efeitos da mais amplamente utilizada de todos os fármacos psicoativos que é a cafeína. Realmente, a cafeína é um antagonista do receptor de adenosina bem conhecido que é capaz de aumentar a consciência e a capacidade de aprendizado dos mamíferos. A via do receptor A_{2A} da adenosina é responsável por esses efeitos (Fredholm et al., *Pharmacol. Rev.*, 51 (1): 83-133, 1999; Huang et al., *Nat Neurosci.*, 8 (7): 858-9, 2005), e os efeitos da cafeína sobre a via de sinalização do receptor de adenosina A_{2A} encorajaram a pesquisa de antagonistas de adenosina A_{2A} altamente específicos e potentes.

[0011] Nos mamíferos, os receptores de adenosina A_{2A} possuem uma distribuição limitada no cérebro e são encontrados no estriado, tubérculo olfativo e núcleo acumbente (Dixon et al., *Br. J. Pharmacol.*, 118 (6): 1461-8, 1996). Níveis elevados e intermediários de expressão podem ser observados nas células imunológicas, coração, pulmão e vasos sanguíneos. No sistema periférico, a G_3 parece ser a principal proteína G associada ao receptor de adenosina A_{2A} , mas no estriado,

foi demonstrado que os receptores estriados de adenosina A_{2A} mediam seus efeitos através da ativação de uma proteína G referida como $G_{\alpha i}$ (Kull et al., *Mol. Pharmacol.*, 58 (4): 772-7, 2000), que é semelhante à G_3 e também se acopla à adenilato ciclase.

[0012] Até esta data, estudos em camundongos geneticamente modificados e análises farmacológicas sugerem que o receptor A_{2A} é um alvo terapêutico promissor para o tratamento de distúrbios e doenças do sistema nervoso central (CNS) tais como doença de Parkinson, doença de Huntington, distúrbios de hiperatividade do déficit de atenção (ADHD), acidente vascular cerebral (lesão cerebral isquêmica) e doença de Alzheimer (Fredholm et al., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 45: 385-412, 2005; Higgins et al.; *Behav. Brain Res.* 185: 32-42, 2007; Dall' Igna et al., *Exp. Neurol.*, 203 (1): 241-5, 2007; Arendash et al., *Neuroscience*, 142 (4): 941-52, 2006; *Trends in Neurosci.*, 29 (11), 647-654, 2006; *Expert Opinion Ther. Patents*, 17, 979-991, 2007; *Exp. Neurol.*, 184 (1), 285-284, 2003; *Prog. Brain Res*, 183, 183-208, 2010; *J. Alzheimer Dis.*, Suppl 1, 1 17-126, 2010; *J. Neurosci.*, 29 (47), 14741-14751, 2009; *Neuroscience*, 166 (2), 590-603, 2010; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 330 (1), 294-303, 2009; *Frontiers Biosci.*, 13, 2614-2632, 2008), mas também para várias psicoses de origem orgânica (Weiss et al., *Neurology*, 61 (11 Suppl 6): 88-93, 2003).

[0013] O uso de camundongos desprovidos de receptor de adenosina A_{2A} mostrou que a inativação do receptor de adenosina A_{2A} protege contra a morte celular neuronal induzida por isquemia (Chen et al., *J. Neurosci.*, 19 (21): 9192-200, 1999 e Monopoli et al., *Neuroreport*, 9 (17): 3955-9, 1998) e a toxina mitocondrial 3-NP (Blum et al., *J. Neurosci.*, 23 (12): 5361-9, 2003). Esses resultados forneceram uma base para o tratamento de isquemia e doença de Huntington com antagonistas de adenosina A_{2A} . O bloqueio dos receptores de adenosina A_{2A} também possui um efeito antidepressivo (El Yacoubi et al., Neu-

ropharmacology, 40 (3): 424-32, 2001). Finalmente, esse bloqueio impede a disfunção de memória (Cunha et al., Exp. Neurol., 210 (2): 776-81, 2008; Takahashi et al., Front. Biosci., 13: 2614-32, 2008) e isso poderia ser uma via terapêutica promissora para o tratamento e/ou prevenção da doença de Alzheimer.

[0014] Para revisões relativas aos receptores de adenosina A_{2A} , ver, por exemplo, Moreau et al. (Brain Res. Reviews 31: 65-82, 1999) e Svenningsson et al. (Progress in Neurobiology 59: 355-396, 1999).

[0015] Até esta data, vários antagonistas do receptor de adenosina A_{2A} mostraram potencial promissor para o tratamento da doença de Parkinson. Como um exemplo, o KW-6002 (Istradefylline) concluiu um ensaio clínico de fase III nos USA após estudos demonstrarem sua eficácia no alívio dos sintomas da doença (Bara-Himenez et al., Neurology, 61 (3): 293-6, 2003 e Hauser et al., Neurology, 61 (3): 297-303, 2003). SCH420814 (Preladenant), que agora está em ensaio clínico de fase II nos USA, produz uma melhora na função motora em modelos animais da doença de Parkinson (Neustadt et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 17 (5): 1376-80, 2001) e também em pacientes humanos (Hunter J. C, poster Boston 2006 - http://www.a2apd.org/Speaker_abstracts/Hunter.pdf).

[0016] Além da utilidade bem-vinda dos antagonistas do receptor A_{2A} para o tratamento de doenças neurodegenerativas, esses compostos foram considerados para indicações sintomáticas complementares. Estes são baseados na evidência de que a ativação do receptor A_{2A} pode contribuir para a fisiopatologia de uma série de distúrbios e disfunções neuropsiquiátricas, tais como depressão, sonolência diurna excessiva, síndrome das pernas inquietas, transtorno de hiperatividade do déficit de atenção e fadiga cognitiva (Neurology, 61 (Suppl 6), 82-87, 2003; Behav. Pharmacol., 20 (2), 134-145, 2009; CNS Drug Discov., 2 (1), 1-21, 2007).

[0017] Alguns autores sugerem a aplicação de antagonistas de A_{2A} para o tratamento de diabetes (WO1999035147; WO2001002400). Outros estudos sugerem o envolvimento de receptores de adenosina A_{2A} na cicatrização de feridas ou fibrilação atrial (Am. J. Path., 6, 1774-1778, 2007; Arthritis & Rheumatism, 54 (8), 2632-2642, 2006).

[0018] Alguns dos potentes antagonistas de adenosina A_{2A} descobertos no passado pelas empresas farmacêuticas avançaram nos ensaios clínicos que mostraram resultados positivos e demonstram o potencial dessa classe de compostos para o tratamento de distúrbios neurodegenerativos como a doença de Parkinson, Huntington ou Alzheimer, mas também em outras doenças relacionadas ao CNS como depressão, síndrome das pernas inquietas, distúrbios do sono e ansiedade (Clin. Neuropharmacol., 33, 55-60, 2010; J. Neurosci., 30 (48), 2010), 16284-16292; Parkinson Relat. Disord., 16 (6), 423-426, 2010; Expert Opinion Ther. Patents, 20(8), 987-1005, 2010; Current Opinion in Drug Discovery & Development, 13 (4), 466-480, 2010 e referências nesse particular; Mov. Disorders, 25 (2), S305, 2010).

[0019] Os inibidores de A_{2A} conhecidos são Istradefylline (KW-6002), Preladenant (SCH420814), SCH58261, CGS15943, Tozadenant, Vipadenant (V-2006), V-81444 (CPI-444, HTL-1071, PBF-509, Medi-9447, PNQ-370, ZM-241385, ASO-5854, ST-1535, ST-4206, DT1133 e DT-0926, que são, na maioria dos casos, desenvolvidos para a doença de Parkinson.

[0020] Os receptores de adenosina A_{2B} foram clonados do hipotálamo de rato (Rivkees and Reppert, 1992), hipocampo humano (Pierce et al., 1992) e mastócitos de camundongo (Marquardt et al., 1994), empregando técnicas-padrão de reação em cadeia da polimerase com iniciadores de oligonucleotídeo degenerados projetados para reconhecer as regiões conservadas da maioria dos receptores acoplados à proteína G. O receptor A_{2B} humano compartilha de 86 a 87% de homo-

logia de sequência de aminoácido com os receptores A_{2B} de rato e camundongo (Rivkees and Reppert, 1992; Pierce et al., 1992; Marquardt et al., 1994) e 45% de homologia de sequência de aminoácido com receptores A_1 e A_{2A} de ser humano. Como esperado para espécies estritamente relacionadas, os receptores A_{2B} de rato e camundongo compartilham 96% de homologia de sequência de aminoácido. Em comparação, a identidade geral de aminoácido entre os receptores A_1 de várias espécies é de 87% (Palmer and Stiles, 1995). Os receptores A_{2A} compartilham 90% da homologia entre as espécies (Ongini and Fredholm, 1996), com a maioria das diferenças ocorrendo na 2ª alça calibrada extracelular e no domínio C-terminal longo (Palmer and Stiles, 1995). O menor grau de identidade (72%) entre as espécies é observado para as sequências de receptor A_3 (Palmer and Stiles, 1995).

[0021] O análogo da adenosina NECA permanece o agonista de A_{2B} mais potente (Bruns, 1981; Feoktistov and Biaggioni, 1993, 1997; Brackett and Daly, 1994), com uma concentração produzindo um efeito semimáximo (EC_{50}) para a estimulação da adenil ciclase de aproximadamente 2 μ M. É, no entanto, não seletivo e ativa outros receptores de adenosina com afinidade ainda maior, com um EC_{50} na faixa nanomolar baixa (A_1 e A_{2A}) ou nanomolar elevada (A_3). A caracterização dos receptores A_{2B} , portanto, frequentemente conta com a falta de eficácia de compostos que são agonistas potentes e seletivos de outros tipos de receptor. Os receptores A_{2B} foram caracterizados por um método de exclusão, isto é, pela falta de eficácia de agonistas que são específicos para outros receptores. O agonista seletivo de A_{2A} CGS-21680 (Webb et al., 1992), por exemplo, tem sido útil na diferenciação entre os receptores de adenosina A_{2A} e A_{2B} (Hide et al., 1992; Chern et al., 1993; Feoktistov and Biaggioni, 1995; van der Ploeg et al., 1996). Ambos os receptores são acoplados positivamente

à adenil ciclase e são ativados pelo agonista não seletivo NECA. O CGS-21680 é praticamente ineficaz nos receptores A_{2B} , mas é tão potente quanto NECA na ativação dos receptores A_{2A} , com uma EC_{50} na faixa nanomolar baixa para ambos os agonistas (Jarvis et al., 1989; Nakane and Chiba, 1990; Webb et al., 1992; Hide et al., 1992; Feoktistov and Biaggioni, 1993; Alexander et al., 1996). Os receptores A_{2B} também possuem uma afinidade muito baixa para o agonista seletivo A_1 R-PIA (Feoktistov and Biaggioni, 1993; Brackett and Daly, 1994), assim como para o agonista seletivo A_3 N^6 -(3-iodobenzil)-N-metil-5'-carbamoiladenosina (IB-MECA) (Feoktistov and Biaggioni, 1997). O perfil agonista NECA > R-PIA = IB-MECA > CGS-21680 foi determinado em células de eritroleucemia humana (HEL) para acúmulo de cAMP mediado por A_{2B} . A diferença entre a EC_{50} para NECA e o resto dos agonistas é de aproximadamente 2 ordens de magnitude. Portanto, as respostas extraídas pelo NECA em concentrações na faixa micromolar baixa (1 a 10 μ M), mas não por R-PIA, IB-MECA ou CGS-21680, são características dos receptores A_{2B} .

[0022] Embora os receptores A_{2B} possuem, em geral, uma afinidade mais baixa por agonistas em comparação com outros subtipos de receptor, isso não é verdade para os antagonistas. A conexão de atividade da estrutura dos antagonistas de adenosina nos receptores A_{2B} não foi totalmente caracterizada, mas pelo menos algumas xantinas são antagonistas tão ou mais potentes dos subtipos de receptor A_{2B} do que de outros subtipos. Em particular, DPSPX (1,3-dipropil-8-sulfofenilxantina), DPCPX (1,3-diproyl-8-ciclopentilxantina), DPX (1,3 dietilfenilxantina), o medicamento antiasmático enprofilina (3-n-propilxantina) e o composto não xantina 2,4-dioxobenzopteridina (aloxazina) possuem afinidades na faixa média a elevada de nM.

[0023] Outros inibidores de A_{2B} conhecidos são ATL801, PSB-605, PSB-1115, ISAM-140, GS6201, MRS1706 e MRS1754.

[0024] É aqui divulgado que os receptores de adenosina desempenham um papel não redundante na infrarregulação da inflamação in vivo, através da atuação como um "STOP" fisiológico (um mecanismo de terminação) que pode limitar a resposta imune e, assim, proteger os tecidos normais de danos imunes excessivos durante patogênese de diferentes doenças.

[0025] Os antagonistas do receptor A_{2A} fornecem aprimoramento a longo prazo das respostas imunes através da redução da tolerância mediada por células T aos estímulos antigênicos, que intensifica a indução de células T de memória e aumenta a eficácia da administração passiva de anticorpos para o tratamento de câncer e doenças infecciosas, enquanto os agonistas do receptor A_{2A} fornecem redução a longo prazo das respostas imunes através do, aumento da tolerância mediada por células T aos estímulos antigênicos, em particular para reduzir o uso de agentes imunossupressores em certas condições.

[0026] A modulação imunológica é um aspecto crítico do tratamento de várias doenças e distúrbios. As células T, em particular, desempenham um papel vital no combate às infecções e possuem a capacidade de reconhecer e destruir as células cancerígenas. O aumento das respostas mediadas por células T é um componente essencial para o aumento das respostas aos agentes terapêuticos. No entanto, é essencial na modulação imune em que qualquer aprimoramento de uma resposta imune seja equilibrado contra a necessidade de prevenir a autoimunidade assim como a inflamação crônica. A inflamação crônica e o autorreconhecimento pelas células T são uma das principais causas da patogênese de distúrbios sistêmicos tais como artrite reumatoide, esclerose múltipla e lúpus eritematoso sistêmico. Além disso, a imunossupressão a longo prazo é necessária para prevenir a rejeição de órgãos ou enxertos transplantados.

[0027] A imunossupressão induzida por tumor é um grande obstá-

culo à eficácia das atuais terapias contra o câncer. Devido à sua notável eficácia clínica contra uma ampla faixa de cânceres, recentes sucessos com inibidores do bloqueio do ponto de verificação imune, tais como anti-CTLA-4 e anti-PD-1/PDL1, estão revolucionando o tratamento do câncer. A adenosina é um dos novos alvos imunossupressores promissores revelados em estudos pré-clínicos. Este metabolito é produzido pela ectoenzima - CD73 expressa nas células supressoras do hospedeiro e nas células tumorais. O aumento da expressão de CD73 correlaciona-se com o mau prognóstico em pacientes com vários tipos de câncer, incluindo câncer colorretal (Liu et al., *J. Surgical Oncol*, 2012), câncer gástrico (Lu et al., *World J. Gastroenterol.*, 2013), câncer da vesícula biliar (Xiong et al., *Cell and Tissue Res.*, 2014). Estudos pré-clínicos demonstraram que os efeitos pró-tumor do CD73 podem ser acionados (pelo menos em parte) através da imunossupressão mediada por adenosina. Como divulgado acima, a adenosina se liga a quatro receptores conhecidos A_1 , A_{2A} , A_{2B} e A_3 , com a ativação dos receptores A_{2A} e A_{2B} conhecidos de suprimir as funções efetoras de muitas células imunológicas, isto é, os receptores A_{2A} e A_{2B} induzem o acúmulo dependente de adenilato ciclase de cAMP levando à imunossupressão. Visto que a antagonização de A_1 e A_3 neutralizaria o efeito desejado e os agonistas de A_1 e A_3 servem como potenciais agentes cardioprotetores, é necessário alcançar a seletividade em relação a A_1 e A_3 (Antonioli et al., *Nat. rev. Cancer*, 2013, Thiel et al., *Microbes and Infection*, 2003). No microambiente do tumor, a ativação dos receptores tanto A_{2A} quanto A_{2B} demonstrou-se suprimir a imunidade antitumoral e aumentar a disseminação dos tumores CD73. Além disso, o bloqueio de A_{2A} ou A_{2B} com antagonistas de pequenas moléculas pode reduzir a metástase de tumor. Observou-se que o bloqueio do receptor A_{2A} pode superar os mecanismos de escape do tumor, incluindo indução de células T tanto de anergia quanto reguladoras, pro-

vocada por células tumorais, e provocar suscetibilidade tumoral a longo prazo ao tratamento. Ohta et al. demonstrou rejeição de aproximadamente 60% dos tumores de melanoma CL8-1 estabelecidos em camundongos deficientes do receptor A_{2A} em comparação com nenhuma rejeição em camundongos normais (Ohta, et al.; PNAS 103 (35): 13132-7, 2006). Em acordo, os investigadores também mostraram melhor inibição do crescimento tumoral, destruição de metástases e prevenção da neovascularização por células T antitumorais após tratamento com um antagonista do receptor A_{2A} .

[0028] Os tumores foram demonstrados de evadir da destruição imune através do impedimento da ativação das células T através da inibição de fatores coestimuladores nas famílias B7-CD28 e TNF, assim como através da atração de células T reguladoras, as quais inibem as respostas das células T antitumorais (Wang, Cancer. Semin. Cancer. Biol. 16: 73-79, 2006; Greenwald, et al., Ann. Rev. Immunol. 23: 515-48, 2005; Watts, Ann. Rev. Immunol. 23: 23-68, 2005; Sadum et al., Clin. Cane. Res. 13 (13): 4016-4025, 2007). Visto que a expressão do receptor A_{2A} é aumentada nos linfócitos após a ativação, terapias que liberam respostas efectoras de linfócitos, tais como anti-CTLA-4 e anti-PD-1, também podem aumentar os efeitos da imunossupressão mediada por A_{2A} . O bloqueio imunológico do ponto de verificação em combinação com antagonistas A_{2A} ou $A_{2A/2B}$ duais aumenta a magnitude das respostas imunes a tumores e metástases. Consequentemente, a combinação da inibição de A_{2A} com a terapia anti-PD-1 aumenta a produção de IFN- γ pelas células T em uma cocultura com células tumorais MC38, melhora a sobrevivência do camundongo no modelo de tumor mamário 4T1 e diminui o crescimento do tumor nos tumores AT-3ova^{dim} CD73⁺ (Beavis et al., Cancer Immunol. Res., 2015; Mittal et al., Cancer Res., 2014).

[0029] Além disso, estudos pré-clínicos demonstraram que a inibi-

ção de A_{2B} leva à diminuição do crescimento tumoral e à sobrevivência prolongada de camundongos em carcinoma de pulmão de Lewis, carcinoma de bexiga MB49, modelos de carcinoma mamário ortho 4T1 (Ryzhov et al., 2009, Cekic et al., 2012) e a combinação de inibição de A_{2b} com terapia anti-PD-1 reduz as metástases pulmonares dos tumores de melanoma B16-F10 e melhora a sobrevivência do camundongo no modelo de tumor mamário 4T1.

[0030] O WO 03/050241 descreve os métodos para aumentar uma resposta imune a um antígeno, o que aumenta a eficácia da vacina ou aumenta a resposta imune a um antígeno tumoral ou a destruição tumoral mediada por células imunes mediante a administração de um agente que inibe a adenosina extracelular ou inibe os receptores de adenosina.

[0031] Os WO 2004/089942, WO 2005/000842 e WO 2006/008041 divulgam derivados de benzotiazol, incluindo Tozadenant, como inibidores de A_{2A} para o tratamento da doença de Parkinson. As WO 2004/092171 e WO 2005/028484 divulgam derivados semelhantes de tiazolopiridina e pirazolopirimidina semelhantes também como inibidores de A_{2A} para o tratamento da doença de Parkinson. No entanto, esses compostos não apresentam atividade inibidora significativa de A_{2B} e apenas apresentam boas propriedades farmacocinéticas no rato, o modelo animal da doença de Parkinson, mas não no camundongo, o modelo animal de câncer. Além disso, os compostos não mostram que são capazes de prevenir a imunossupressão e, portanto, são capazes de sustentar a inibição induzida por células T antitumorais do crescimento tumoral, redução ou destruição de metástases e prevenção de neovascularização.

[0032] Assim, permanece a necessidade de terapias que fornecem aprimoramento a longo prazo das respostas imunes a antígenos específicos, particularmente para o tratamento e prevenção de doenças e

distúrbios hiperproliferativos e infecciosos e, portanto, o objetivo da presente invenção é fornecer métodos de tratamento que permitam simplificar protocolos de tratamento e intensificam as respostas imunes contra certos antígenos. Foi um objetivo específico da invenção fornecer métodos melhorados de prevenção ou tratamento de doenças e distúrbios hiperproliferativos e infecciosos em um hospedeiro, especialmente para fornecer antagonistas eficazes de A_{2A} ou $A_{2A/2B}$ duais para o tratamento e prevenção de tais doenças.

Sumário da invenção

[0033] Surpreendentemente, observou-se que os derivados de quinoxalina de acordo com a invenção são inibidores altamente eficazes do receptor de adenosina A_{2A} ou dos receptores de adenosina tanto A_{2A} quanto A_{2B} e, ao mesmo tempo, possuem alta seletividade sobre os receptores de adenosina A_1 e A_3 e, portanto, os compostos da presente invenção podem ser utilizados para o tratamento de doenças e distúrbios hiperproliferativos, tais como câncer e doenças e distúrbios infecciosos.

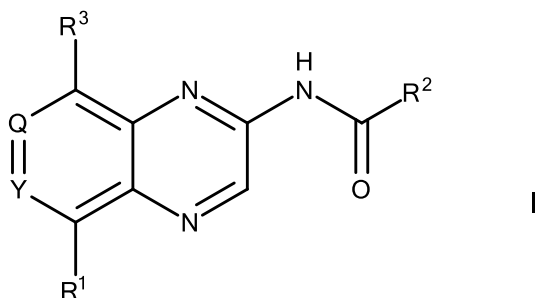
[0034] Particularmente, em contraste com o conhecido antagonista do receptor de adenosina A_{2A} Tozadenant e derivados de benzotiazol semelhantes, os compostos da presente invenção surpreendentemente apresentam uma atividade dupla A_{2A}/A_{2B} que é preferida para o tratamento e/ou prevenção de doenças e distúrbios hiperproliferativos e infecciosos como é divulgado acima, ou os compostos da presente invenção apresentam pelo menos uma alta atividade inibidora de A_{2A} juntamente com outras vantagens surpreendentes aqui divulgadas, levando a uma alta eficácia no tratamento e/ou prevenção de doenças e distúrbios hiperproliferativos e infecciosos.

[0035] Adicionalmente, em comparação com o antagonista do receptor de adenosina A_{2A} conhecido Tozadenant e derivados semelhantes de benzotiazol, os compostos da presente invenção mostram sur-

preendentemente melhores propriedades farmacocinéticas em camundongo como o modelo animal relevante para o câncer, o qual é preferido para o tratamento e/ou prevenção de doenças e distúrbios hiperproliferativos e infecciosos, conforme divulgado acima.

[0036] Além disso, como examinado acima, a adenosina no microambiente tumoral pode inibir a atividade das células T mediante a sinalização através de receptores A_{2A} e suprimir a secreção de citocinas pelas células T. Os agonistas específicos de A_{2A} como CGS-21680, semelhantes à adenosina, inibem a secreção de citocinas de células T *in vitro* e *in vivo*. Por outro lado, potenciais antagonistas de A_{2A} ou antagonistas de A_{2A}/A_{2B} duais podem resgatar as células T dessa inibição. Em contraste com o conhecido antagonista do receptor de adenosina A_{2A} Tozadenant, os compostos da presente invenção mostram que são capazes de resgatar as células T da inibição e são capazes de impedir a supressão da secreção de citocina quando induzida por adenosina ou agonistas específicos de A_{2A} como CGS-2168, que é preferível para o tratamento e/ou prevenção de doenças e distúrbios hiperproliferativos e infecciosos, como divulgado acima. Portanto, os compostos da presente invenção surpreendentemente são capazes de prevenir a imunossupressão e, assim, são capazes de sustentar a inibição induzida por células T antitumorais do crescimento tumoral, redução ou destruição de metástases e prevenção da neovascularização.

[0037] A invenção refere-se aos derivados de quinoxalina da fórmula geral I,



em que

Q, Y são independentemente um do outro CH ou N,

R¹ é Hal ou alquila linear ou ramificada tendo 1 a 10 átomos de C que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por R⁴ e em que 1 a 4 átomos de C podem ser substituídos, independentemente um do outro, por grupos O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NR⁵SO₂R⁶-, -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃-, -C≡C- e/ou grupos -CH=CH-, e/ou, além disso, 1 a 10 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl, ou alquila mono- ou bicíclica tendo 3 a 7 átomos de C que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por R⁴ e em que 1 a 4 átomos de C podem ser substituídos, independentemente um do outro, por grupos O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NR⁵SO₂R⁶-, -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃-, -C≡C- e/ou por grupos -CH=CH- e/ou, além disso, 1 a 10 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl, ou heteroarila, heterociclila, arila mono- ou bicíclica ou alquil arila cíclica, contendo 3 a 14 átomos de carbono e 0 a 4 heteroátomos, independentemente selecionados de N, O e S, que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por R⁴,

R² é alquila linear ou ramificada tendo 1 a 10 átomos de C que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por R⁴ e em que 1 a 4 átomos de C podem ser substituídos, independentemente um do outro, por grupos O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NR⁵SO₂R⁶-, -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃-, -C≡C- e/ou grupos -CH=CH-, e/ou, além disso, 1 a 10 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl, ou alquila cíclica tendo 3 a 7 átomos de C que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por R⁴ e em que 1 a 4 átomos de C podem ser substituídos, independentemente um do outro, por grupos O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NR⁵SO₂R⁶-, -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -

CONCH₃–, –C≡C– e/ou por grupos –CH=CH– e/ou, além disso, 1 a 11 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl, ou heteroarila, heterociclila, arila mono- ou bicíclica ou alquil arila cíclica, contendo 3 a 14 átomos de carbono e 0 a 4 heteroátomos, independentemente selecionados de N, O e S, que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por R⁴,

R³ é alquila linear ou ramificada ou O-alquila tendo 1 a 6 átomos de C ou alquila cíclica tendo 3 a 6 átomos de C, que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por H, =S, =NH, =O, OH, alquila cíclica tendo 3 a 6 átomos de C, COOH, Hal, NH₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂, CN, CONH₂, NHCOCH₃, NHCONH₂ ou NO₂,

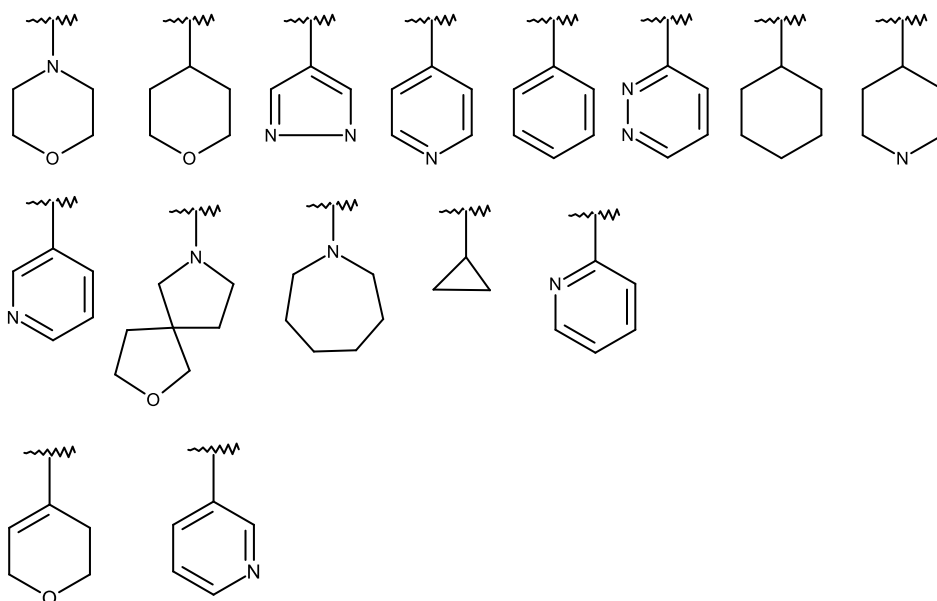
R⁴ é H, R⁵, =S, =NR⁵, =O, OH, COOH, Hal, NH₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂, CN, CONH₂, NHCOCH₃, NHCONH₂, NO₂, ou alquila linear ou ramificada tendo 1 a 10 átomos de C que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por R⁵ e em que 1 a 4 átomos de C podem ser substituídos, independentemente um do outro, por grupos O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, –OCO–, –NHCONH–, –NHCO–, –NR⁵SO₂R⁶–, –COO–, –CONH–, –NCH₃CO–, –CONCH₃–, –C≡C– e/ou grupos –CH=CH–, e/ou, além disso, 1 a 10 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl, ou alquila mono- ou bicíclica tendo 3 a 7 átomos de C que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por R⁵ e em que 1 a 4 átomos de C podem ser substituídos, independentemente um do outro, por grupos O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, –OCO–, –NHCONH–, –NHCO–, –NR⁵SO₂R⁶–, –COO–, –CONH–, –NCH₃CO–, –CONCH₃–, –C≡C– e/ou por grupos –CH=CH– e/ou, além disso, 1 a 10 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl, ou heteroarila, heterociclila, arila mono- ou bicíclica ou alquil arila cíclica, contendo 3 a 14 átomos de carbono e 0 a 4 heteroátomos, independentemente selecionados de N, O e S, que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por R⁵, R⁵, R⁶ são independentemente um do outro selecionados do grupo que

consiste em H, =S, =NH, =O, OH, COOH, Hal, NH₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂, CN, CONH₂, NHCOCH₃, NHCONH₂, NO₂ e alquila linear ou ramificada tendo 1 a 10 átomos de C em que 1 a 4 átomos de C podem ser substituídos, independentemente um do outro, por grupos O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃-, -C≡C- e/ou grupos -CH=CH-, e/ou, além disso, 1 a 10 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl, Hal é F, C, Br, ou I,

e seus sais, derivados, solvatos, profármacos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações.

[0038] A invenção preferivelmente refere-se a um composto de fórmula I, em que

R¹ é Hal ou alquila linear ou ramificada tendo 1 a 10 átomos de C que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por R⁴ e em que 1 a 4 átomos de C podem ser substituídos, independentemente um do outro, por grupos O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NR⁵SO₂R⁶-, -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃-, -C≡C- e/ou grupos -CH=CH-, e/ou, além disso, 1 a 10 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl, ou uma das seguintes estruturas:



que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída com R^4 e em que Q, Y, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 possuem os significados como divulgados acima.

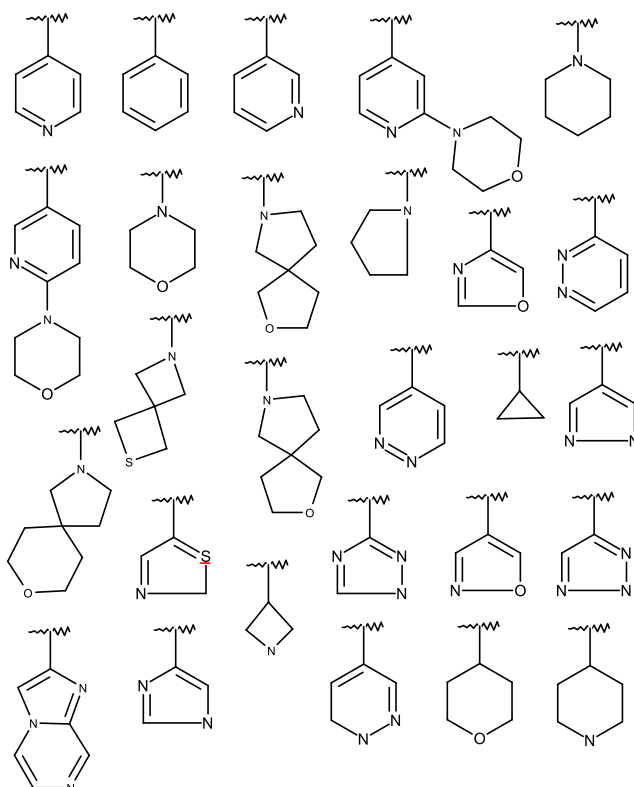
[0039] A invenção preferivelmente refere-se a um composto de fórmula I, em que

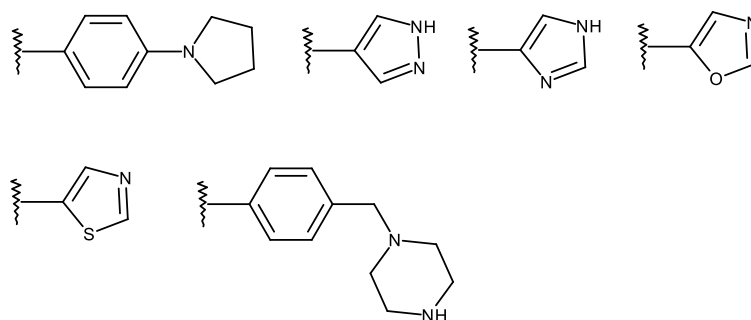
Q é CH ou N

Y é CH

e em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 possuem os significados como divulgados na Reivindicação 1, e seus sais, derivados, solvatos, profármacos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações.

[0040] A invenção de modo particular preferivelmente refere-se a um composto de fórmula I, em que R^2 é uma das seguintes estruturas:

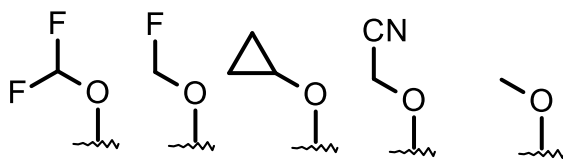




que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída com R^5 e em que Q, Y, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 possuem os significados como divulgados acima.

[0041] A invenção preferivelmente refere-se a um composto de fórmula I, em que

R^3 é uma das seguintes estruturas



e Q, Y, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 e R^6 possuem os significados como divulgados acima.

[0042] A invenção preferivelmente refere-se a um composto de fórmula I, em que

R^3 é O-alkila tendo 1 a 6 átomos de C, que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída com F

e Q, Y, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 e R^6 possuem os significados como divulgados acima.

[0043] A invenção preferivelmente refere-se a um composto de fórmula I, em que

R^3 é OMe

e Q, Y, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 e R^6 possuem os significados como divulgados acima.

[0044] A invenção de modo particular preferivelmente refere-se a um composto selecionado do grupo que consiste em:

No.	Nome IUPAC
1	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-2-oxa-7-azaespiro[4.4]nonano-7-carboxamida
2	4-hidróxi-N-[8-metóxi-5-(piridin-4-il)quinoxalin-2-il]-4-metilpiperidina-1-carboxamida
3	3-hidróxi-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-3-metilpirrolidina-1-carboxamida
4	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida
5	4-(hidroximetil)-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-4-metilpiperidina-1-carboxamida
6	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-2,2-dioxo-2lambda6-tia-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida
7	6-metóxi-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]piridazina-3-carboxamida
8	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
9	4-hidróxi-N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-4-(prop-2-in-1-il)piperidina-1-carboxamida
10	3-hidróxi-N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida
11	4-(hidroximetil)-N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida
12	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-8-oxa-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxamida
13	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-2-oxa-7-azaespiro[4.4]nonano-7-carboxamida
14	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-2,2-dioxo-2lambda6-tia-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida
15	(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico

16	(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-amida de ácido 3-hidróxi-3-metil-pirrolidina-1-carboxílico
17	(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-amida de ácido 4-hidroximetil-4-metil-piperidina-1-carboxílico
18	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-8-oxa-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxamida
19	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]acetamida
20	2,2,2-trifluoro-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]acetamida
21	4-Dimetilaminometil-N-(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-benzamida
22	Ácido 4-hidróxi-4-prop-2-inil-piperidina-1-carboxílico (5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-amida
23	4-Metoximetil-N-(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-benzamida
24	(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-amida de ácido 1-(2-metóxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
25	6-hidróxi-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]piridazina-4-carboxamida
26	8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-amina
27	(3S)-3-hidróxi-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-3-metilpirrolidina-1-carboxamida
28	(3R)-3-hidróxi-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-3-metilpirrolidina-1-carboxamida
29	4-hidróxi-N-[8-metóxi-5-(2-metilfenil)quinoxalin-2-il]-4-metilpiperidina-1-carboxamida

30	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
31	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida
32	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
33	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)ciclopropanocarboxamida
34	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida
35	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida
36	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida
37	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
38	N-[5-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-4-hidróxi-4-metilpiperidina-1-carboxamida
39	Ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico [5-metóxi-8-(tetra-hidro-piran-4-il)-pirido[3,4-b]pirazin-3-il]-amida
40	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida

41	[8-metóxi-5-(6-metil-piridazin-3-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
42	[8-metóxi-5-(6-metil-piridazin-3-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 1-(2-metóxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
43	(8-metóxi-5-piridin-4-il-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 1-(2-metóxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
44	[5-metóxi-8-(tetra-hidro-piran-4-il)-pirido[3,4-b]pirazin-3-il]-amida de ácido 1-(2-metóxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
45	(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-amida de ácido isoxazol-4-carboxílico
46	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 4-hidroximetil-4-metil-piperidina-1-carboxílico
47	[5-metóxi-8-(tetra-hidro-piran-4-il)-pirido[3,4-b]pirazin-3-il]-amida de ácido 3-hidróxi-3-metil-pirrolidina-1-carboxílico
48	[5-(2-fluoro-fenil)-8-metóxi-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
49	[5-(4-fluoro-fenil)-8-metóxi-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
50	[5-(3-fluoro-fenil)-8-metóxi-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
51	[8-metóxi-5-(2-oxa-7-azaespiro[4.4]non-7-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico

52	(8-metóxi-5-piridin-3-il-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
53	(5-azepan-1-il-8-metóxi-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
54	(8-metóxi-5-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-2-il)-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
55	[5-metóxi-8-(tetra-hidro-piran-4-il)-pirido[3,4-b]pirazin-3-il]-amida de ácido isoxazol-4-carboxílico
56	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
57	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico
58	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 5-ciclopropil-isoxazol-4-carboxílico
59	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 1-(2-metóxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
60	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
61	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 1-ciano-ciclopropanocarboxílico
62	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido ciclopropanossulfônico

63	Éster isopropílico de ácido [8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-carbâmico	
64	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico	
65	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido tiazol-5-carboxílico	
66	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico	
67	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico	
68	8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 2,3-dimetil-3H-imidazol-4-sulfônico	
69	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico	
70	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido azetidina-3-carboxílico	
71	(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido azetidina-3-carboxílico	
72	(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico	

73	(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 2,3-dimetil-3H-imidazol-4-sulfônico
74	Éster isopropílico de ácido (8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-carbâmico
75	(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido ciclopropanossulfônico
76	(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 1-ciano-ciclopropanocarboxílico
77	(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
78	(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 1-(2-metóxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
79	(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 5-ciclopropil-isoxazol-4-carboxílico
80	(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de Ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico
81	(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
82	di-hidro(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 6-oxo-1,6-di-hidro-piridazina-4-carboxílico
83	(5-butil-8-metóxi-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
84	[8-metóxi-5-(1-propil-ciclopropil)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico

85	[8-metóxi-5-(1-metoximetil-ciclopropil)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
86	[5-(3-amino-fenil)-8-metóxi-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
87	(8-metóxi-5-piridin-2-il-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
88	(8-metóxi-5-o-tolil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
89	(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-amida de ácido 1-ciano-ciclopropanocarboxílico
90	(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-amida de ácido ciclopropanocarboxílico
91	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-2-oxa-7-azaespiro[4.4]nonano-7-carboxamida
92	4-hidróxi-N-[8-metóxi-5-(piridin-4-il)quinoxalin-2-il]-4-metilpiperidina-1-carboxamida
93	3-hidróxi-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-3-metilpirrolidina-1-carboxamida
94	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida
95	4-(hidroximetil)-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-4-metilpiperidina-1-carboxamida
96	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-2,2-dioxo-2lambda6-tia-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida
97	6-metóxi-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]piridazina-3-carboxamida

98	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
99	4-hidróxi-N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-4-(prop-2-in-1-il)piperidina-1-carboxamida
100	3-hidróxi-N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida
101	4-(hidroximetil)-N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida
102	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-8-oxa-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxamida
103	Ácido 4-hidróxi-4-prop-2-inil-piperidina-1-carboxílico [5-metóxi-8-(tetra-hidro-piran-4-il)-pirido[3,4-b]pirazin-3-il]-amida
104	Ácido 4-hidroximetil-4-metil-piperidina-1-carboxílico [5-metóxi-8-(tetra-hidro-piran-4-il)-pirido[3,4-b]pirazin-3-il]-amida
105	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
106	[5-metóxi-8-(tetra-hidro-piran-4-il)-pirido[3,4-b]pirazin-3-il]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico
107	N-(8-butil-5-metoxiquinoxalin-2-il)-4-hidróxi-4-metilpiperidina-1-carboxamida
108	N-(5-butil-8-metoxiquinoxalin-2-il)-4-hidróxi-4-metilpiperidina-1-carboxamida

109	N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-4-hidróxi-4-metilpiperidina-1-carboxamida
110	N-[8-(3-fluorofenil)-5-metoxiquinoxalin-2-il]-4-hidróxi-4-metilpiperidina-1-carboxamida
111	N-[8-(2-fluorofenil)-5-metoxiquinoxalin-2-il]-4-hidróxi-4-metilpiperidina-1-carboxamida
112	4-hidróxi-N-[5-metóxi-8-(piridin-3-il)quinoxalin-2-il]-4-metilpiperidina-1-carboxamida
113	6-metóxi-N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)piridazina-3-carboxamida
114	4-hidróxi-N-(8-metóxi-5-{1-[(piridin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-il})quinoxalin-2-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida
115	4-{2-[(4-hidróxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)amino]-8-metoxiquinoxalin-5-il}-N-metilpiridina-2-carboxamida
116	3-(4-{2-[(4-hidróxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)amino]-8-metoxiquinoxalin-5-il}-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butila
117	4-hidróxi-N-{8-metóxi-5-[3-(2-metoxietóxi)fenil]quinoxalin-2-il}-4-metilpiperidina-1-carboxamida
118	4-hidróxi-N-(8-metóxi-5-{3-[(2-metoxietóxi)metil]fenil})quinoxalin-2-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida
119	4-hidróxi-N-(8-metóxi-5-{1-[2-(2-metoxietóxi)etil]-1H-pirazol-4-il})quinoxalin-2-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida

120	N-[5-(2-fluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida
121	N-[8-metóxi-5-(piridin-3-il)quinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida
122	N-[5-(azepan-1-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida
123	N-[5-(2,3-difluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida
124	N-[5-(2,5-difluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida
125	N-[5-(2,3-difluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
126	N-[5-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida
127	N-[8-metóxi-5-(1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)quinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida
128	N-[5-(2,5-difluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
129	N-[5-(2-fluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
130	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida

131	N-[5-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
132	N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
133	N-{5-[1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-8-metoxiquinoxalin-2-il}-4-hidróxi-4-metilpiperidina-1-carboxamida
134	N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida
135	N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
136	N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-1,2-tiazol-4-carboxamida
137	1-amino-N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]ciclopropano-1-carboxamida
138	N-[8-metóxi-5-(piridin-3-il)quinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
139	2-amino-N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida
140	N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-5-(oxolan-3-il)-1,3-tiazol-2-carboxamida
141	N-[5-(2,5-di-hidrofuran-3-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida

142	5-(aminometil)-N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]furan-3-carboxamida
143	5-({[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]carbamoil}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etila
144	N'1-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-N1,N1-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
145	N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-1-[(dimetilamino)metil]ciclopropano-1-carboxamida
146	N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
147	N-{8-metóxi-5-[3-(2-metoxietóxi)fenil]quinoxalin-2-il}ciclopropanocarboxamida
148	N-{8-metóxi-5-[3-(2-metoxietóxi)fenil]quinoxalin-2-il}-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
149	N'1-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-N1,N1-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
150	1-[(dimetilamino)metil]-N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)ciclopropano-1-carboxamida
151	N-{8-metóxi-5-[3-(2-metoxietóxi)fenil]quinoxalin-2-il}-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida
152	N-{8-metóxi-5-[3-(2-metoxietóxi)fenil]quinoxalin-2-il}-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

153	4-hidróxi-N-{8-metóxi-5-[1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]quinoxalin-2-il}-4-metilpiperidina-1-carboxamida
154	N-[8-metóxi-5-(6-metilpiridazin-3-il)quinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
155	N-[8-metóxi-5-(2-metoxipirimidin-5-il)quinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
156	N-[8-metóxi-5-(2-metoxipirimidin-5-il)quinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida
157	N-{5-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-8-metoxiquinoxalin-2-il}-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
158	N-{5-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-8-metoxiquinoxalin-2-il}-4-hidróxi-4-metilpiperidina-1-carboxamida
159	N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-1H-imidazol-5-carboxamida
160	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-1H-imidazol-5-carboxamida
161	N-[8-metóxi-5-(1,4-oxazepan-4-il)quinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida

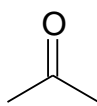
e seus sais, derivados, solvatos, profármacos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações.

[0045] Todos os significados preferidos, particularmente preferidos e muito particularmente preferidos acima mencionados dos radicais acima dos compostos da fórmula I devem ser entendidos de tal maneira que esses significados ou modalidades preferidos, particularmente

preferidos e muito particularmente preferidos possam ser combinados entre si em qualquer combinação possível para fornecer compostos da fórmula I e compostos preferidos, particularmente preferidos e muito particularmente preferidos da fórmula I deste tipo, são como explicitamente divulgados nesta invenção.

[0046] Hal indica flúor, cloro, bromo ou iodo, em particular flúor, bromo ou cloro.

[0047] $-(C=O)-$ ou $=O$ significa oxigênio de carbonila e representa



ou átomo de oxigênio ligado a um átomo de carbono por meio de uma ligação dupla.

[0048] A alquila é uma cadeia de hidrocarboneto saturada, não ramificada (linear) ou ramificada e possui 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de C. Alquila de preferência significa alquenil metila, além disso etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila, ademais também pentila, 1-, 2- ou 3-metilbutila, 1,1-, 1,2- ou 2,2-dimetilpropila, 1-etilpropila, hexila, 1-, 2-, 3- ou 4-metilpentila, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ou 3,3-dimetilbutila, 1- ou 2-etilbutila, 1-etil-1-metilpropila, 1-etil-2-metilpropila, 1,1,2- ou 1,2,2-trimetilpropila, heptila, octila, nonila ou decila linear ou ramificada, ainda preferivelmente, por exemplo, trifluorometila.

[0049] Alquila ou cicloalquila cíclica é uma cadeia de hidrocarboneto cíclico saturado e possui 3 a 10, de preferência 3 a 7 átomos de C e significa preferivelmente ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila ou ciclo-heptila. Cicloalquila também significa uma alquila cíclica parcialmente insaturada, tal como, por exemplo, ciclo-hexenila ou ciclo-hexinila.

[0050] Alquenila significa uma cadeia de hidrocarboneto não ramificada (linear) ou ramificada e possui 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de C.

[0051] O-alquila ou OA significa alcoxila linear ou ramificada tendo de 1 a 6 átomos de C e é de preferência metoxila, além disso, também, por exemplo, etoxila, n-propoxila, isopropoxila, n-butoxila, isobutoxila, sec-butoxila ou terc-butoxila.

[0052] Alquilocarbonila refere-se a ésteres de cadeia reta ou ramificada de um derivado de ácido carboxílico da presente invenção, isto é, metiloxicarbonila (MeOCO-), etiloxicarbonila ou butiloxicarbonila.

[0053] Alquilarcarbonila refere-se à alquila de cadeia reta ou ramificada e um grupo ácido carboxílico.

[0054] Arila, Ar ou anel aromático significa uma cadeia de hidrocarboneto mono- ou policíclico aromático ou cíclico totalmente insaturado, por exemplo, fenila, naftila ou bifenila não substituída, além disso, de preferência fenila, naftila ou bifenila, cada uma das quais é mono-, di- ou trissubstituída, por exemplo, por A, flúor, cloro, bromo, iodo, hidroxila, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, pentilóxi, hexilóxi, nitro, ciano, formila, acetila, propionila, trifluorometila, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, benzilóxi, sulfonamido, metilsulfonamido, etilsulfonamido, propilsulfonamido, butilsulfonamido, dimetilsulfonamido, fenilsulfonamido, carboxila, metoxicarbonila, etoxicarbonila, aminocarbonila.

[0055] Heterociclo e heterociclila referem-se a anéis ou sistemas de anéis não aromáticos saturados ou insaturados contendo pelo menos um heteroátomo selecionado de O, S e N, incluindo ainda as formas oxidadas de enxofre, a saber, SO e SO₂. Exemplos de heterociclos incluem tetra-hidrofurano (THF), di-hidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetra-hidropirano, di-hidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, e semelhantes.

[0056] Heteroarila significa um heterociclo aromático ou parcialmente aromático que contém pelo menos um heteroátomo de anel selecionado de O, S e N. Heteroarilas incluem, assim, heteroarilas fundidas a outros tipos de anéis, tais como arilas, cicloalquilas e heterociclos que não são aromáticos. Exemplos de grupos heteroarila incluem: pirrolila, isoxazolila, isotiazolila, pirazolila, piridila, oxazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, tiazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, furanila, triazinila, tienila, pirimidila, benzisoxazolila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzotiadiazolila, di-hidrobenzofuranila, indolinila, piridazinila, indazolila, isoxazolila, isoindolila, di-hidrobenzotienila, indolizinila, cinolinila, ftalazinila, quinazolinila, naftiridinila, carbazolila, benzdioxinila, benzodioxolila, quinoxalinila, purinila, furazanila, tiofenila, isobenzilfuranila, benzimidazolila, benzofuranila, benzotienila, quinolila, indolila, isoquinolila, dibenzofuranila, e similares. Para grupos heterociclila e heteroarila, anéis e sistemas de anéis contendo de 3 a 15 átomos são incluídos, formando 1 a 3 anéis.

[0057] Heterociclo mono- ou bicíclico saturado, insaturado ou aromático preferivelmente significa 2- ou 3-furila, 2- ou 3-tienila, 1-, 2- ou 3-pirrolila, 1-, 2, 4- ou 5-imidazolila, 1-, 3-, 4- ou 5-pirazolila, 2-, 4- ou 5-oxazolila, 3-, 4- ou 5-isoxazolila, 2-, 4- ou 5-tiazolila, 3-, 4- ou 5-isotiazolila, 2-, 3- ou 4-piridila, 2-, 4-, 5- ou 6-pirimidinila, além disso preferivelmente 1,2,3-triazol-1-, -4- ou -5-ila, 1,2,4-triazol-1-, -3- ou 5-ila, 1- ou 5-tetrazolila, 1,2,3-oxadiazol-4- ou -5-ila, 1,2,4-oxadiazol-3- ou -5-ila, 1,3,4-tiadiazol-2- ou -5-ila, 1,2,4-tiadiazol-3- ou -5-ila, 1,2,3-tiadiazol-4- ou -5-ila, 3- ou 4-piridazinila, pirazinila, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indolila, 4- ou 5-isoindolila, 1-, 2-, 4- ou 5-benzimidazolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzopirazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzoxazolila, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7- benzisoxazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzotiazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzisotiazolila, 4-, 5-, 6- ou 7-benz-2,1,3-oxadiazolila, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-isoquinolila, 3-, 4-,

5-, 6-, 7- ou 8-cinolinila, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinazolinila, 5- ou 6-quinoxalinila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8-2H-benzo-1,4-oxazinila, furter preferabli 1,3-benzodioxol-5-ila, 1,4-benzodioxan-6-ila, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ou -5-ila ou 2,1,3-benzoxadiazol-5-ila não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída.

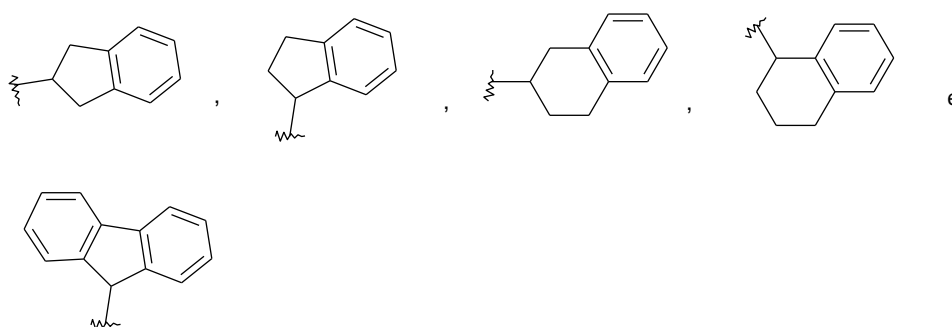
[0058] Os radicais heterocíclicos também podem ser parcial ou totalmente hidrogenados e também significar, por exemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- ou -5-furila, 2,5-di-hidro-2-, -3-, -4- ou 5-furila, tetra-hidro-2- ou -3-furila, 1,3-dioxolan-4-ila, tetra-hidro-2- ou -3-tienila, 2,3-di-hidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 2,5-di-hidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 1-, 2- ou 3-pirrolidinila, tetra-hidro-1-, -2- ou -4-imidazolila, 2,3-di-hidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirazolila, tetra-hidro-1-, -3- ou -4-pirazolila, 1,4-di-hidro-1-, -2-, -3- ou -4-piridila, 1,2,3,4-tetra-hidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ou -6-piridila, 1-, 2-, 3- ou 4-piperidinila, 2-, 3- ou 4-morfolinila, tetra-hidro-2-, -3- ou -4-piranila, 1,4-dioxanila, 1,3-dioxan-2-, -4- ou -5-ila, hexa-hidro-1-, -3- ou -4-piridazinila, hexa-hidro-1-, -2-, -4- ou -5-pirimidinila, 1-, 2- ou 3-piperazinila, 1,2,3,4-tetra-hidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-quinolila, 1,2,3,4-tetra-hidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-isoquinolila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8- 3,4-di-hidro-2H-benzo-1,4-oxazinila, ainda preferivelmente 2,3-metilenodioxifenila, 3,4-metilenodioxifenila, 2,3-etilenodioxifenila, 3,4-etilenodioxifenila, 3,4-(difluorometilenodióxi)fenila, 2,3-di-hidrobenzofuran-5- ou 6-ila, 2,3-(2-oxometilenodióxi)fenila ou também 3,4-di-hidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- ou -7-ila, além disso, preferivelmente 2,3-di-hidrobenzofuranila ou 2,3-di-hidro-2-oxofuranila.

[0059] O heterociclo, ademais, significa, por exemplo, 2-oxopiperidin-1-ila, 2-oxopirrolidin-1-ila, 2-oxo-1H-piridin-1-ila, 3-oxomorfolin-4-ila, 4-oxo-1H-piridin-1-ila, 2,6-dioxopiperidin-1-ila, 2-oxopiperazin-1-ila, 2,6-dioxopiperazin-1-ila, 2,5-dioxopirrolidin-1-ila, 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ila, 3-oxo-2H-piridazin-2-ila, 2-caprolactam-1-ila (=

2-oxoazepan-1-ila), 2-hidróxi-6-oxopiperazin-1-ila, 2-metóxi-6-oxopiperazin-1-il ou 2-azabicciclo[2.2.2]octan-3-on-2-ila.

[0060] Hetero-cicloalquila aqui significa um heterociclo totalmente hidrogenado ou saturado, Hetero-cicloalquenila (uma ou mais ligações duplas) ou Hetero-cicloalquinila (uma ou mais ligações triplas) significa um heterociclo parcialmente ou incompletamente hidrogenado ou insaturado, heteroarila significa um heterociclo aromático ou totalmente insaturado.

[0061] Um grupo alquilarila cíclica em conexão com a presente invenção significa que um ou dois anéis aromáticos Ar são condensados em uma alquila cíclica não substituída ou mono- ou dissustituída, em que um ou dois grupos CH₂ e/ou, além disso, 1 a 11 átomos de H podem ser substituídos, tais como, por exemplo, nos radiais representados abaixo:



[0062] Além disso, as abreviações abaixo possuem os seguintes significados:

Boc	ter-butoxicarbonila
CBZ	benziloxicarbonila
DNP	2,4-dinitrofenila
FMOC	9-fluorenilmetoxicarbonila
imi-DNP	2,4-dinitrofenila na posição 1 do anel de imidazol
OMe	éster metílico
POA	Fenoxiacetila
DCCI	diciclo-hexilcarbodiimida
HOBt	1-hidroxibenzotriazol

[0063] A invenção, portanto, refere-se a uma preparação farmacêutica compreendendo o composto de acordo com a presente invenção e/ou um de seus sais, derivados, solvatos, profármacos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações.

[0064] A invenção também se refere a uma preparação farmacêutica de acordo com a invenção deste tipo, compreendendo outros excipientes e/ou adjuvantes.

[0065] Além disso, a invenção refere-se a uma preparação farmacêutica acima de acordo com a invenção, compreendendo pelo menos um outro composto ativo medicamentoso.

[0066] Derivados farmacêutica ou fisiologicamente aceitáveis são adotados para significar, por exemplo, sais do composto da presente invenção, e também os assim chamados compostos de profármaco. Os compostos de profármaco como adotados para significar derivados do composto da presente invenção que foram modificados por meio de, por exemplo, grupos alquila ou acila (ver também grupos proteção de amino e hidroxila abaixo), açúcares ou oligopeptídeos e que são rapidamente clivados ou liberados no organismo para formar as moléculas efetivas. Estes também incluem derivados poliméricos biodegradáveis do composto da presente invenção, como descrito, por exemplo, em Int. J. Pharm. 115 (1995), 61-67.

[0067] O composto da presente invenção pode ser utilizado na sua forma final não sal. Por outro lado, a presente invenção também abrange o uso de pepstatina na forma de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, que podem ser derivados de várias bases orgânicas e inorgânicas por procedimentos conhecidos na técnica. As formas de sal farmacêuticamente aceitável de pepstatina são, na maioria das vezes, preparadas por métodos convencionais. Se o composto da presente invenção contiver um grupo de carboxila, um de seus sais adequados

pode ser formado pela reação do composto da presente invenção com uma base adequada para dar o sal de adição de base correspondente. Tais bases são, por exemplo, hidróxidos de metal alcalino, incluindo hidróxido de potássio, hidróxido de sódio e hidróxido de lítio; hidróxidos de metal alcalinoterroso, tais como hidróxido de bário e hidróxido de cálcio; alcóxidos de metal alcalino, por exemplo, etóxido de potássio e própóxido de sódio; e várias bases orgânicas, tais como piperidina, dietanolamina e N metilglutamina. Os sais de alumínio da pepstatina são igualmente incluídos.

[0068] Além disso, os sais base do composto da presente invenção incluem alumínio, amônio, cálcio, cobre, ferro(III), ferro(II), lítio, magnésio, manganês(III), manganês(II), sais de potássio, sódio e zinco, mas não se destinam a representar uma restrição.

[0069] Dos sais mencionados acima, é dada preferência ao amônio, aos sais de metal alcalino sódio e potássio e aos sais de metal alcalinoterroso cálcio e magnésio. Os sais do composto da presente invenção que são derivados de bases orgânicas não tóxicas farmacologicamente aceitáveis, incluem sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas, incluindo também aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas e resinas básicas de trocador iônico, por exemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenzil-etilenodiamina (benzatina), dicitlohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2 dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina e tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), mas isto não se destina a representar uma restrição.

[0070] Como mencionado, os sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis de pepstatina são formados com metais ou aminas, tais como metais alcalinos e metais alcalinos terrosos ou aminas orgânicas. Os metais preferidos são sódio, potássio, magnésio e cálcio. As aminas orgânicas preferidas são N,N'-dibenziletlenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, N-metil-D-glucamina e procaína.

[0071] Os sais de adição de base do composto da presente invenção são preparados por levar a forma de ácido livre em contato com uma quantidade suficiente da base desejada, provocando a formação do sal de uma maneira convencional. O ácido livre pode ser regenerado por levar a forma de sal em contato com um ácido e isolar o ácido livre de uma maneira convencional. As formas de ácido livre diferem em certos aspectos das suas formas correspondentes de sal em relação a certas propriedades físicas, tais como a solubilidade em solventes polares; para os propósitos da invenção, contudo, os sais correspondem de outro modo às suas respectivas formas de ácido livre.

[0072] Em vista do exposto acima, pode-se ver que o termo "sal farmacologicamente aceitável" na presente conexão é considerado um composto ativo que compreende o composto da presente invenção na forma de um dos seus sais, em particular, se esta forma de sal confere propriedades farmacocinéticas melhoradas ao composto ativo em comparação com a forma livre do composto ativo ou qualquer outra forma de sal do composto ativo utilizado anteriormente. A forma de sal farmacologicamente aceitável do composto ativo também pode fornecer pela primeira vez esse composto ativo com uma propriedade farmacocinética desejada que ela não possuía anteriormente e pode ainda ter uma influência positiva sobre a farmacodinâmica deste composto ativo em relação à sua eficácia terapêutica no organismo.

[0073] Solvatos do composto da presente invenção são adotados

de significar aduções de moléculas inertes de solvente pepstatina que se formam devido à sua força atrativa mútua. Os solvatos são, por exemplo, hidratos, tais como mono-hidratos ou di-hidratos, ou álcoois, isto é, compostos de adição com álcoois, tais como, por exemplo, metanol ou etanol.

[0074] Todos os sais, derivados, solvatos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis desses compostos, incluindo suas misturas em todas as relações, também estão de acordo com a invenção.

[0075] Os compostos da fórmula geral I podem conter um ou mais centros de quiralidade, de modo que todos os estereoisômeros, enantiômeros, diastereômeros, etc., dos compostos da fórmula geral I também sejam reivindicados na presente invenção.

[0076] A invenção também se refere às formas opticamente ativas (estereoisômeros), aos enantiômeros, aos racematos, aos diastereômeros e aos hidratos e solvatos desses compostos.

[0077] Os compostos de fórmula I de acordo com a invenção podem ser quirais devido à sua estrutura molecular e podem ocorrer de acordo com várias formas enantioméricas. Eles podem, portanto, estar na forma racêmica ou opticamente ativa. Uma vez que a eficácia farmacêutica dos racematos ou estereoisômeros dos compostos de acordo com a invenção pode diferir, pode ser desejável utilizar os enantiômeros. Nesses casos, o produto final, mas também os intermediários, pode ser separado em compostos enantioméricos por medidas químicas ou físicas conhecidas da pessoa versada na técnica ou já empregadas como tal na síntese.

[0078] Derivados farmacêutica ou fisiologicamente aceitáveis são considerados, por exemplo, sais dos compostos de acordo com a invenção e também os assim chamados compostos profármacos. Entende-se por compostos profármacos os compostos da fórmula I que foram modificados com, por exemplo, grupos alquila ou acila (ver

também grupos proteção de amino e hidroxila abaixo), açúcares ou oligopeptídeos e que são rapidamente clivados ou liberados no organismo para formar os compostos eficazes de acordo com a invenção. Estes também incluem derivados poliméricos biodegradáveis dos compostos de acordo com a invenção, como descrito, por exemplo, em Int. J. Pharm. 115 (1995), 61-67.

[0079] Sais de adição ácidos adequados são sais inorgânicos ou orgânicos de todos os ácidos fisiológica ou farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, haletos, em particular cloridratos ou bromidratos específicos, lactatos, sulfatos, citratos, tartaratos, maleatos, fumaratos, oxalatos, acetatos, fosfatos, metilsulfonatos ou p-toluenossulfonatos.

[0080] Preferência muito particular é dada aos cloridratos, aos trifluoroacetatos ou aos bistrifluoroacetatos dos compostos de acordo com a invenção.

[0081] Solvatos dos compostos da fórmula I são adotados para significar aduções de moléculas de solvente inerte nos compostos da fórmula I que se formam devido à sua força atrativa mútua. Os solvatos são, por exemplo, hidratos, tais como, mono-hidratos ou di-hidratos, ou alcoolatos, isto é, compostos de adição com álcoois, tais como, por exemplo, metanol ou etanol.

[0082] Além disso, pretende-se que um composto da fórmula I inclua suas formas marcadas com isótopo. Uma forma marcada com isótopo de um composto da fórmula I é idêntica a este composto, exceto pelo fato de que um ou mais átomos do composto foram substituídos por um átomo ou átomos tendo uma massa atômica ou número de massa que difere da massa atômica ou número de massa do átomo que geralmente ocorre de forma natural. Exemplos de isótopos que estão facilmente disponíveis no mercado e que podem ser incorporados a um composto da fórmula I por métodos bem conhecidos incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor e

cloro, por exemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F e ^{36}Cl , respectivamente. Um composto da fórmula I, um pró-fármaco do mesmo ou um sal farmacologicamente aceitável de qualquer um que contenha um ou mais dos isótopos acima mencionados e/ou outros isótopos de outros átomos, destina-se a fazer parte da presente invenção. Um composto de fórmula I marcado com isótopo pode ser utilizado de várias maneiras benéficas. Por exemplo, um composto marcado com isótopo da fórmula I no qual, por exemplo, um radioisótopo, tal como ^3H ou ^{14}C , foi incorporado, é adequado para ensaios de distribuição de medicamentos e/ou tecido de substrato. Estes radioisótopos, isto é, trítio (^3H) e carbono-14 (^{14}C), são particularmente preferidos devido à sua preparação simples e excelente capacidade de detecção. A incorporação de isótopos mais pesados, por exemplo, deutério (^2H), em um composto da fórmula I, apresenta vantagens terapêuticas devido à maior estabilidade metabólica desse composto marcado com isótopos. Uma estabilidade metabólica mais elevada traslada diretamente em uma meia-vida in vivo aumentada ou dosagens mais baixas, que na maioria das circunstâncias representariam uma modalidade preferida da presente invenção. Um composto da fórmula I marcado com isótopo geralmente pode ser preparado através da realização dos procedimentos divulgados nos esquemas de síntese e na descrição relacionada, na parte de exemplo e na parte da preparação no presente texto, substituindo um reagente marcado com não isótopo com um reagente marcado com isótopo facilmente disponível.

[0083] Para manipular o metabolismo oxidativo do composto por meio do efeito isotópico cinético primário, o deutério (^2H) também pode ser incorporado em um composto da fórmula I. O efeito isotópico cinético primário é uma alteração na taxa de uma reação química que resulta da troca de núcleos isotópicos, que por sua vez é provocada pela mudança nas energias do estado fundamental, necessárias para a

formação de ligações covalentes após essa troca isotópica. A troca de um isótopo mais pesado geralmente resulta em uma diminuição da energia do estado fundamental para uma ligação química e, portanto, provoca uma redução na taxa de quebra de ligação com limitação de taxa. Se a quebra da ligação ocorrer na ou nas proximidades de uma região do ponto minimax ao longo da coordenada de uma reação de múltiplos produtos, as taxas de distribuição do produto podem ser alteradas substancialmente. Para explicação: se o deutério estiver ligado a um átomo de carbono em uma posição não permutável, as diferenças de taxa de $k_M/k_D = 2$ a 7 são típicas. Se esta diferença de taxa for aplicada com sucesso a um composto da fórmula I que é suscetível à oxidação, o perfil desse composto in vivo pode ser desse modo drasticamente modificado e resultar em melhores propriedades farmacocinéticas.

[0084] Quando se descobre e desenvolve agentes terapêuticos, a pessoa versada na técnica tenta otimizar os parâmetros farmacocinéticos, enquanto mantém as propriedades in vitro desejáveis. É razoável supor que muitos compostos com perfis farmacocinéticos ruins sejam suscetíveis ao metabolismo oxidativo. Os ensaios microssomais hepáticos in vitro atualmente disponíveis fornecem informações valiosas sobre o curso do metabolismo oxidativo desse tipo, o que, por sua vez, permite o projeto racional de compostos deuterados da fórmula I com estabilidade melhorada por meio da resistência a esse metametabolismo oxidativo. Melhoras significativas nos perfis farmacocinéticos dos compostos da fórmula I são assim obtidas e podem ser expressas quantitativamente em termos de aumentos na meia-vida in vivo ($T/2$), concentração no efeito terapêutico máximo (C_{max}), área sob a curva de resposta de dose (AUC) e F; e em termos de depuração reduzida, dose e custos de materiais.

[0085] O que se segue destina-se a ilustrar o acima: um composto

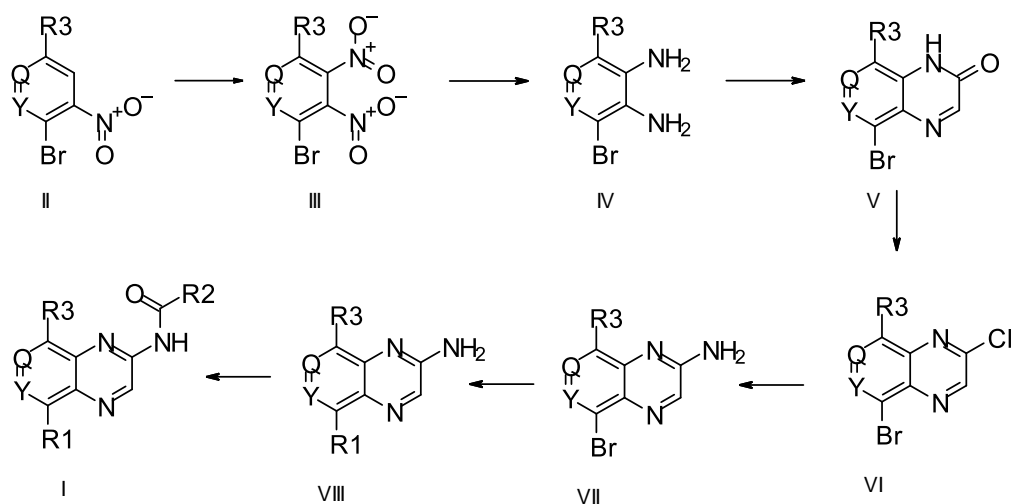
da fórmula I que possui vários locais de ataque em potencial para o metabolismo oxidativo, por exemplo, átomos de hidrogênio benzílico e átomos de hidrogênio ligados a um átomo de nitrogênio, é preparado como uma série de análogos em que várias combinações de átomos de hidrogênio são substituídas por átomos de deutério, de modo que alguns, a maioria ou todos esses átomos de hidrogênio foram substituídos por átomos de deutério. As determinações de meia-vida permitem uma determinação favorável e precisa da medida em que a melhora na resistência ao metabolismo oxidativo foi aprimorada. Deste modo, determina-se que a meia-vida do composto original possa ser prolongada em até 100% como resultado de trocas de deutério-hidrogênio desse tipo.

[0086] A substituição de hidrogênio por deutério em um composto da fórmula I também pode ser utilizada para obter uma modificação favorável do espectro de metabólitos do composto de partida, a fim de diminuir ou eliminar metabólitos tóxicos indesejados. Por exemplo, se um metabólito tóxico surge através da clivagem da ligação carbono-hidrogênio oxidativo (CH), pode-se razoavelmente presumir que o análogo deuterado irá diminuir ou eliminar grandemente a produção do metabólito indesejado, mesmo que a oxidação particular não seja uma etapa de determinação da taxa. Informações adicionais sobre o estado da técnica em relação à troca de deutério-hidrogênio são fornecidas, por exemplo, em Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette et al., Biochemistry 33(10), 2927-2937, 1994, e Jarman et al., Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

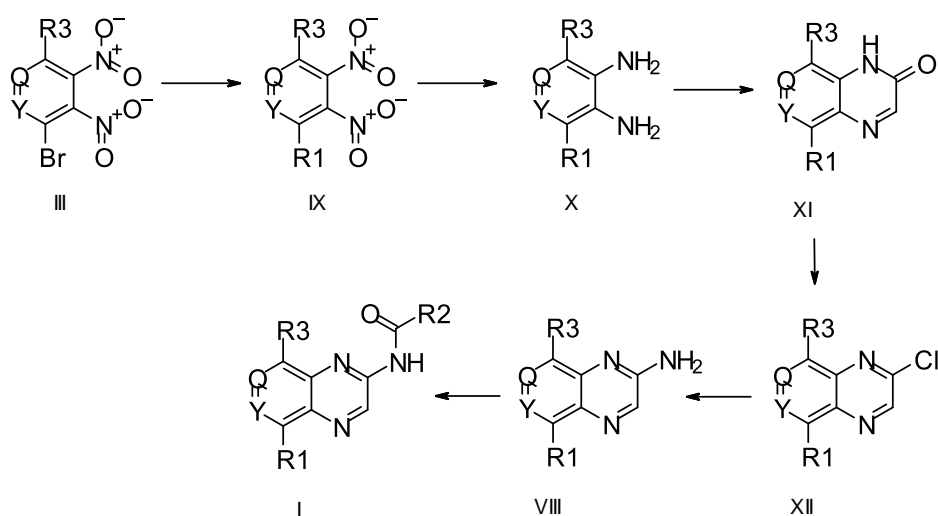
[0087] A invenção também se refere às misturas dos compostos da fórmula I de acordo com a invenção, por exemplo, misturas de dois diastereômeros, por exemplo, na relação de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ou 1:1000. Estas são misturas particularmente preferíveis

de dois compostos estereoisoméricos. Contudo, também é dada preferência às misturas de dois ou mais compostos da fórmula I.

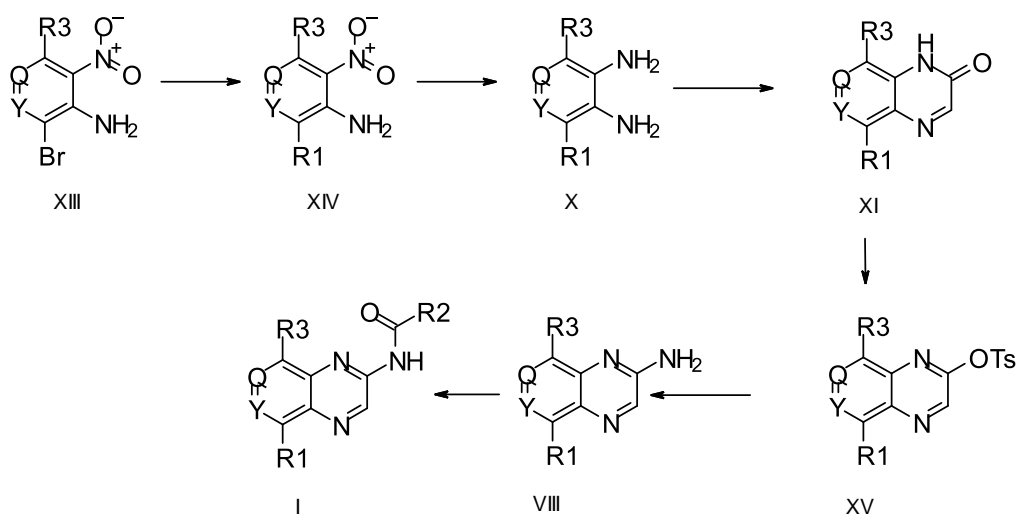
[0088] Além disso, a invenção refere-se a um processo para a preparação dos compostos da fórmula I, caracterizado pelo fato de que



a) um composto da fórmula II sofre uma reação de nitração, seguido de uma redução para fornecer um composto da fórmula IV, um composto da fórmula IV é ciclizado para fornecer um composto da fórmula V, um composto da fórmula V é clorado seguido por uma reação de aminação catalisada com cobre para fornecer o composto VII, um composto de fórmula VII é reagido em uma reação do tipo Suzuki em um composto de fórmula VIII empregando o uso de catalisador e base, um composto de fórmula VIII é convertido em um composto de fórmula I através das condições padrão de amidação ou formação de carbamida, em que Q, Y, R¹, R² e R³ possuem os significados conforme descritos acima,



b) um composto da fórmula III é reagido com um éster ou ácido borônico sob condições de reação do tipo Suzuki para fornecer um composto da fórmula IX ou reagido com uma amina em uma reação de substituição nucleofílica sob temperatura aumentada para formar um composto da fórmula IX, um composto de fórmula IX é reduzido em um composto de fórmula X e ciclizado em um composto de fórmula XI, um composto de fórmula XI é clorado seguido pela aminação catalisada com cobre para fornecer o composto VIII e finalmente o composto VIII é reagido com um composto da fórmula I sob condições padrão de amidação ou formação de carbamida e em que Q, Y, R¹, R² e R³ possuem os significados divulgados acima,



c) um composto da fórmula XIII é reagido com um éster ou ácido borônico

nico sob condições de reação do tipo Suzuki para fornecer um composto da fórmula XIV, um composto da fórmula XIV é reduzido em um composto da fórmula X e ciclizado em um composto da fórmula XI, um composto da fórmula XI é tosilado seguido de aminação catalisada por metal para fornecer o composto VIII e, finalmente, o composto VIII é reagido com um composto da fórmula I sob condições padrão de amidação ou formação de carbamida e em que Q, Y, R¹, R² e R³ possuem o significado divulgado acima,

d) a base de um composto da fórmula I é convertida em um de seus sais mediante o tratamento com um ácido, ou

e) um ácido de um composto da fórmula I é convertido em um dos seus sais mediante o tratamento com uma base.

[0089] Também é possível realizar as reações passo a passo em cada caso e modificar a sequência das reações de ligação dos blocos de reforço com a adaptação do conceito de grupo de proteção.

[0090] Os materiais de partida ou compostos de partida são geralmente conhecidos. Se forem novos, podem ser preparados por métodos conhecidos per se.

[0091] Se desejável, os materiais de partida também podem ser formados in situ através do seu não isolamento da mistura de reação, mas, em vez disso, convertendo-os imediatamente nos compostos da fórmula I.

[0092] Os compostos da fórmula I são de preferência obtidos mediante a sua liberação dos seus derivados funcionais através da solvólise, em particular por hidrólise ou por hidrogenólise. Os materiais de partida preferidos para a solvólise ou a hidrogenólise são aqueles que contêm grupos amino, carboxila e/ou hidroxila correspondentemente protegidos em vez de um ou mais grupos amino, carboxila e/ou hidroxila livres, preferivelmente aqueles que possuem um grupo de proteção de amino em vez de um átomo de H que está conectado a um

átomo de N. Além disso, é dada preferência aos materiais de partida que carregam um grupo de proteção de hidroxila em vez do átomo H de um grupo de hidroxila. Também é dada preferência aos materiais de partida que carregam um grupo de carboxila protegido em vez de um grupo de carboxila livre. Também é possível para uma pluralidade de grupos amino, carboxila e/ou hidroxila protegidos idênticos ou diferentes estar presente na molécula do material de partida. Se os grupos proteção presentes forem diferentes um do outro, eles podem, em muitos casos, ser extraídos por clivagem seletiva.

[0093] O termo "grupo de proteção de amino" é geralmente conhecido e refere-se a grupos que são adequados para proteger (bloquear) um grupo de amino contra reações químicas, mas que podem ser facilmente removidos após a reação química desejada ter sido realizada em outra parte da molécula. Típicos de tais grupos são, em particular, grupos acila não substituídos ou substituídos, além disso, grupos arila (por exemplo, 2,4-dinitofenil) ou aralquila (por exemplo, benzil, 4-nitrobenzila, trifenilmetila) não substituídos ou substituídos. Uma vez que os grupos de proteção de amino são removidos após a reação ou sequência de reação desejada, seu tipo e tamanho são, além disso, não cruciais, mas é dada preferência àqueles com 1 a 20, em particular 1 a 8, átomos de C. O termo "grupo de acila" deve ser entendido no sentido mais amplo em conexão com o presente processo. Abrange grupos acila derivados de ácidos carboxílicos ou ácidos sulfônicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos ou heterocíclicos e, em particular, grupos alcóxicarbonila, arilóxicarbonila e especialmente aralcóxicarbonila. Exemplos de tais grupos acila são alcanoíla, tal como acetila, propionila, buturila, aralcanoíla, tal como fenilacetila, aroíla, tal como benzoíla ou toluíla, ariooxialcanoíla, tal como fenoxiacetila, alquiloxicarbonila, tal como metóxicarbonila, 2,2,2-tricloroetóxicarbonila, BOC, 2-iodoetóxicarbononila, aralcóxicarbonila, tais como CBZ, 4-

metoxibenziloxicarbonila ou FMOC. Os grupos acila preferidos são CBZ, FMOC, benzila e acetila.

[0094] O termo "grupo de proteção de ácido" ou "grupo de proteção de carboxila" também é geralmente conhecido e refere-se a grupos que são adequados para proteger um grupo de $-COOH$ contra reações químicas, mas que pode ser facilmente removido após a reação química desejada ter sido realizada em outro local da molécula. O uso de ésteres em vez dos ácidos livres, por exemplo, ésteres alquílicos substituídos e não substituídos (tais como metila, etila, terc-butila e seus derivados substituídos), de ésteres benzílicos ou ésteres silílicos substituídos e não substituídos, é típico. O tipo e tamanho dos grupos de proteção de ácido não é crucial, mas é dada preferência àqueles tendo 1 a 20, em particular 1 a 10 átomos de C.

[0095] O termo "grupo de proteção de hidroxila" é também geralmente conhecido e refere-se a grupos que são adequados para proteger um grupo de hidroxila contra reações químicas, mas que podem ser facilmente removidos após a reação química desejada ter sido realizada em outro local da molécula. Típicos desses grupos são os grupos arila, aralquila ou acila não substituídos ou substituídos acima mencionados, além disso, da mesma forma, grupos alquila. O seu tipo e tamanho dos grupos de proteção de hidroxila não são cruciais, mas é dada preferência àqueles tendo 1 a 20, em particular 1 a 10, átomos de C. Exemplos de grupos de proteção de hidroxila são, entre outros, benzila, p-nitrobenzoíla, p-toluenossulfonila e acetila, onde benzila e acetila são preferidas.

[0096] Outros exemplos típicos de grupos de proteção de amino, ácido e hidroxila são encontrados, por exemplo, em "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", fourth edition, Wiley-Interscience, 2007.

[0097] Os derivados funcionais dos compostos da fórmula I a se-

rem utilizados como materiais de partida podem ser preparados por métodos conhecidos de síntese de aminoácido e peptídeo, como descrito, por exemplo, nos referidos trabalhos padrão e pedidos de patente.

[0098] Os compostos da fórmula I são liberados de seus derivados funcionais, dependendo do grupo de proteção utilizado, por exemplo, com a ajuda de ácidos fortes, utilizando vantajosamente ácido trifluoroacético ou ácido perclórico, mas também utilizando outros ácidos inorgânicos fortes, tais como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, ácidos orgânicos fortes, tais como ácido tricloroacético, ou ácidos sulfônicos, tais como ácido benzoil- ou p-toluenossulfônico. A presença de um solvente inerte adicional e/ou um catalisador é possível, mas nem sempre é necessário.

[0099] Dependendo da respectiva via sintética, os materiais de partida podem reagir opcionalmente na presença de um solvente inerte.

[00100] Solventes inertes adequados são, por exemplo, heptano, hexano, benzina, DMSO, benzeno, tolueno, xileno, tricloroetileno-, tetracloreto de 1,2-dicloroetanocarboneto, clorofórmio ou diclorometano; álcoois, tais como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol ou terc-butanol; éteres, tais como éter dietílico, éter di-isopropílico (de preferência para substituição no nitrogênio indol), tetra-hidrofurano (THF) ou dioxano; éteres glicólicos, tais como éter monometílico ou monoetílico etileno glicol, éter etileno glicol dimetílico-I etileno glicol (diglima); cetonas, tais como acetona ou butanona; amidas, tais como acetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP) ou dimetilformamida (DMF); nitrilas, tais como acetonitrila; ésteres, como acetato de etila, ácidos carboxílicos ou anidridos ácidos, tais como, por exemplo, ácido acético ou anidrido acético, compostos de nitro, tais como nitrometano ou nitro-benzeno, opcionalmente também misturas dos

referidos solventes entre si ou misturas com água.

[00101] A quantidade de solvente não é crucial; de 10 g a 500 g de solvente podem ser preferivelmente adicionados por g do composto da fórmula I para serem reagidos.

[00102] Pode ser vantajoso adicionar um agente de ligação de ácido, por exemplo, hidróxido de metal alcalino ou metal alcalinoterroso, carbonato ou bicarbonato ou outros sais de metal alcalino ou alcalinoterroso de ácidos fracos, de preferência um sal de potássio, sódio ou cálcio, ou adicionar uma base orgânica, tal como, por exemplo, trietilamina, dimetilamina, piridina ou quinolina, ou um excesso do componente de amina.

[00103] Os compostos resultantes de acordo com a invenção podem ser separados da solução correspondente na qual são preparados (por exemplo, através da centrifugação e lavagem) e podem ser armazenados em outra composição após a separação, ou podem permanecer diretamente na solução de preparação. Os compostos resultantes de acordo com a invenção também podem ser absorvidos nos solventes desejados para uso particular.

[00104] A duração da reação depende das condições de reação selecionadas. Em geral, a duração da reação é de 0,5 hora a 10 dias, de preferência de 1 a 24 horas. No uso de um microondas, o tempo de reação pode ser reduzido para valores de 1 a 60 minutos.

[00105] Os compostos da fórmula I e também os materiais de partida para a sua preparação são, além disso, preparados por métodos conhecidos, conforme descrito na literatura (por exemplo, em trabalhos padrão, tais como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), por exemplo, sob condições de reação que são conhecidas e adequadas para ditas reações. O uso também pode ser possível aqui de variantes conhecidas per se, que não são aqui descritas com maiores detalhes.

[00106] As etapas de preparação convencionais, tais como, por exemplo, adição de água à mistura de reação e extração, permitem que os compostos sejam obtidos após a remoção do solvente. Pode ser vantajoso, para posterior purificação do produto, seguir com uma destilação ou cristalização ou realizar uma purificação cromatográfica.

[00107] Um ácido da fórmula I pode ser convertido no sal de adição associado utilizando uma base, por exemplo, através da reação de quantidades equivalentes do ácido e da base em um solvente inerte, tal como etanol, e evaporação inclusiva. As bases adequadas para esta reação são, em particular, aquelas que fornecem sais fisiologicamente aceitáveis. Assim, o ácido da fórmula I pode ser convertido no sal de metal correspondente, em particular sal de metal alcalino ou alcalinoterroso, utilizando uma base (por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio ou carbonato de potássio) ou no sal de amônio correspondente. As bases orgânicas que fornecem sais fisiologicamente aceitáveis, tais como, por exemplo, etanolamina, também são adequadas para esta reação.

[00108] Por outro lado, uma base da fórmula I pode ser convertida no sal de adição de ácido associado utilizando um ácido, por exemplo, através da reação de quantidades equivalentes da base e do ácido em um solvente inerte, tal como etanol, com evaporação subsequente. Os ácidos adequados para esta reação são, em particular, aqueles que produzem sais fisiologicamente aceitáveis. Assim, é possível utilizar ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos halídricos, tais como ácido clorídrico ou ácido bromídrico, ácidos fosfóricos, tais como ácido ortofosfórico, ácido sulfâmico, além disso, os ácidos orgânicos, em particular ácidos carboxílicos, sulfônicos ou sulfúricos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos ou heterocíclicos, mono- ou polibásicos, por exemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malônico, ácido

succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucônico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano- ou etanosulfônico, ácido etanodissulfônico, ácido 2-hidroxissulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácidos naftalenomono- e dissulfônicos ou ácido laurilsulfúrico. Sais com ácidos fisiologicamente inaceitáveis, por exemplo, picratos, podem ser utilizados para o isolamento e/ou purificação dos compostos da fórmula I.

[00109] Observou-se que os compostos de fórmula I são bem tolerados e possuem propriedades farmacológicas valiosas.

[00110] Visto que os receptores de adenosina, tais como A_{2A} e A_{2B} , demonstram uma infrarregulação da resposta imune durante a inflamação e protegem os tecidos contra danos imunológicos, a inibição da sinalização através dos receptores de adenosina pode ser utilizada para intensificar e prolongar a resposta imune.

[00111] Os métodos são fornecidos nesta invenção para aumentar uma resposta imune. Em um exemplo, o método aumenta os danos desejáveis e direcionados ao tecido, tais como dano de um tumor, por exemplo, câncer. São aqui divulgados métodos para inibir um ou mais processos conducentes à produção de adenosina extracelular e sinalização acionada por adenosina através de receptores de adenosina. Por exemplo, o aprimoramento de uma resposta imune, inflamação tecidual local e destruição tecidual direcionada é executado por: inibir ou reduzir a hipóxia tecidual local produtora de adenosina; por degradar (ou tornar inativa) a adenosina extracelular acumulada; por impedindo ou diminuir a expressão de receptores de adenosina nas células imunes; e/ou por inibir/antagonizar a sinalização por ligantes de adenosina através de receptores de adenosina. Os resultados aqui divulgados demonstram que, através da administração in vivo de agentes que rompem a via de "hipóxia → acúmulo de adenosina → sinalização

do receptor imunossupressor para células imunes" em indivíduos que sofrem de várias doenças (por exemplo, câncer e sepse), pode resultar em tratamento in vivo de tumores ou imunização melhorada.

[00112] Em um exemplo, o método inclui a administração de um ou mais inibidores da adenosina extracelular e ou inibidores do receptor de adenosina, tais como um antagonista do receptor de adenosina. Para aumentar a eficácia de uma vacina, um ou mais inibidores do receptor de adenosina e/ou inibidores da adenosina extracelular podem ser administrados em conjunto com a vacina. Em um exemplo, um ou mais inibidores do receptor de adenosina ou inibidores da adenosina extracelular são administrados para aumentar uma resposta imune/inflamação. Em outro exemplo, um método é fornecido para obter danos aos tecidos direcionados, tais como para a destruição de tumores.

[00113] A invenção, portanto, refere-se, além disso, ao uso de compostos de acordo com a invenção para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de doenças provocadas, promovidas e/ou propagadas pela adenosina ou outros agonistas do receptor A_{2A} e/ou A_{2B} .

[00114] A invenção também assim se refere, em particular, a um medicamento que compreende pelo menos um composto de acordo com a invenção e/ou um de seus sais, derivados, solvatos, profármacos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações, para uso no tratamento e/ou profilaxia de estados fisiológicos e/ou fisiopatológicos.

[00115] Preferência particular é dada, particularmente, aos estados fisiológicos e/ou fisiopatológicos que estão conectados aos receptores de adenosina A_{2A} e/ou A_{2B} .

[00116] Estados fisiológicos e/ou fisiopatológicos são adotados para significar estados fisiológicos e/ou fisiopatológicos que são clinicamen-

te relevantes, tais como, por exemplo, doenças ou enfermidades e distúrbios médicos, queixas, sintomas ou complicações e similares, em doenças particulares.

[00117] A invenção, além disso, se refere a um medicamento que compreende pelo menos um composto de acordo com a invenção e/ou um de seus sais, derivados, solvatos, profármacos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações, para uso no tratamento e/ou profilaxia de estados fisiológicos e/ou fisiopatológicos selecionados do grupo que consiste em doenças e distúrbios hiperproliferativos e infecciosos.

[00118] A invenção refere-se ainda a um medicamento que compreende pelo menos um composto de acordo com a invenção e/ou um de seus sais, derivados, solvatos, profármacos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, para uso no tratamento e/ou profilaxia de estados fisiológicos e/ou fisiopatológicos selecionados do grupo que consiste em doenças e distúrbios hiperproliferativos e infecciosos, em que a doença ou distúrbio hiperproliferativo é câncer.

[00119] A invenção, portanto, de modo particular preferivelmente refere-se a um medicamento que compreende pelo menos um composto de acordo com a invenção e/ou um de seus sais, derivados, solvatos, profármacos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações, em que o câncer é selecionado do grupo que consiste em leucemia linfocítica aguda e crônica, leucemia granulocítica aguda, câncer do córtex adrenal, câncer de bexiga, câncer cerebral, câncer de mama, câncer cervical, hiperplasia cervical, câncer cervical, câncer de córion, leucemia granulocítica crônica, leucemia linfocítica crônica, câncer de cólon, câncer de endométrio, câncer de esôfago, trombocitose essencial, carcinoma geniturinário, glioma, glioblastoma, leucemia de células cabeludas, carcinoma de

cabeça e pescoço, doença de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, carcinoma de pulmão, linfoma, carcinoma carcinoide maligno, hipercalcemia maligna, melanoma maligno, insulinoma pancreático maligno, carcinoma medular da tireoide, melanoma, múltiplos mielomas, micose fungoide, leucemia mieloide e linfocítica, neuroblastoma, linfoma não Hodgkin, câncer de pulmão de células não pequenas, sarcoma osteogênico, carcinoma ovariano, carcinoma pancreático, policitemia vera, carcinoma cerebral primário, macroglobulinemia primária, câncer de próstata, câncer de células renais, rabdomyossarcoma, câncer de pele, câncer de pulmão de pequenas células, sarcoma de tecidos moles, câncer de células escamosas, câncer de estômago, câncer de testículo, câncer de tireoide e tumor de Wilms.

[00120] A invenção refere-se ainda preferivelmente a um medicamento que compreende pelo menos um composto de acordo com a invenção e/ou um de seus sais, derivados, solvatos, profármacos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações, para uso no tratamento e/ou profilaxia de estados fisiológicos e/ou fisiopatológicos selecionados do grupo que consiste em doenças e distúrbios hiperproliferativos e infecciosos, em que a doença ou distúrbio hiperproliferativo é selecionado do grupo que consiste em degeneração macular relacionada à idade, doença de Crohn, cirrose, distúrbios relacionados com inflamação crônica, retinopatia diabética proliferativa, vitreoretinopatia proliferativa, retinopatia da prematuridade, granulomatose, hiperproliferação imune associada ao transplante de órgãos ou tecidos e uma doença ou distúrbio imunoproliferativo selecionado do grupo que consiste em doença inflamatória intestinal, psoríase, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), hiperproliferação vascular secundária à hipóxia da retina e vasculite.

[00121] A invenção refere-se ainda preferivelmente a um medica-

mento que compreende pelo menos um composto de acordo com a invenção e/ou um de seus sais, derivados, solvatos, profármacos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações, para uso no tratamento e/ou profilaxia de estados fisiológicos e/ou fisiopatológicos selecionados do grupo que consiste em doenças e distúrbios hiperproliferativos e infecciosos, em que a doença ou distúrbio infeccioso é selecionado do grupo que consiste em

a) doenças infecciosas induzidas por vírus que são provocadas por retrovírus, hepadnavírus, herpesvírus, flaviviridae e/ou adenovírus em que os retrovírus são selecionados de lentivírus ou oncorretrovírus, em que o lentivírus é selecionado do grupo que consiste em HIV-1, HIV-2, FIV, BIV, SIVs, SHIV, CAEV, VMV e EIAV e o oncorretrovírus é selecionado do grupo que consiste em HTLV-I, HTLV-II e BLV, o hepadnavírus é selecionado do grupo que consiste em HBV, GSHV e WHV, o herpesvírus é selecionado do grupo que consiste em HSV I, HSV II, EBV, VZV, HCMV ou HHV 8 e o flaviviridae é selecionado do grupo que consiste em HCV, febre do Nilo Ocidental e Amarela,

b) doenças infecciosas bacterianas provocadas por bactérias Gram-positivas em que as bactérias Gram-positivas são selecionadas do grupo que consiste em estafilococos sensíveis à meticilina e resistentes à meticilina (incluindo *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, e estafilococos negativos a coagulase), *Staphylococcus aureus* sensível aos intermediários de glicopeptídeos (GISA), estreptococos suscetíveis a penicilina e resistentes a penicilina (incluindo *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus avium*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus lactis*, *Streptococcus sanguis* e Estreptococos Grupo C (GCS), Estreptococos Grupo G (GGS) e estreptococos viridans), ente-

rococos (incluindo cepas sensíveis a vancomicina e resistentes a vancomicina tais como *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*), *Clostridium difficile*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium jeikeium*, *Chlamydia* spp (incluindo *C. pneumoniae*) e *Mycobacterium tuberculosis*,

c) doenças infecciosas bacterianas provocadas por bactérias Gram-negativas em que as bactérias Gram-negativas são selecionadas do grupo que consiste no Genus *Enterobacteriaceae*, incluindo *Escherichia* spp. (que inclui *Escherichia coli*), *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., o gênero *Pseudomonas* (incluindo *P. aeruginosa*), *Moraxella* spp. (que inclui *M. catarrhalis*), *Haemophilus* spp. e *Neisseria* spp.,

d) doenças infecciosas induzidas por parasitas ativos intracelulares selecionados do grupo que consiste em phylum *Apicomplexa*, ou *Sarcomastigophora* (incluindo *Trypanosoma*, *Plasmodia*, *Leishmania*, *Babesia* ou *Theileria*), *Cryptosporidia*, *Sarcocystida*, *Amoebia*, *Coccidia* e *Trichomonadia*.

[00122] Pretende-se que os medicamentos divulgados acima incluam uma utilização correspondente dos compostos de acordo com a invenção para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia dos estados fisiológicos e/ou fisiopatológicos anteriores.

[00123] É adicionalmente planejado que os medicamentos divulgados acima incluam um método correspondente para o tratamento e/ou profilaxia dos estados fisiológicos e/ou fisiopatológicos acima, nos quais pelo menos um composto de acordo com a invenção é administrado a um paciente com necessidade de um tal tratamento.

[00124] Os compostos de acordo com a invenção preferivelmente apresentam uma atividade biológica vantajosa que pode ser facilmente demonstrada em ensaios enzimáticos e experiências com animais,

como descrito nos exemplos. Nesses ensaios baseados em enzima, os compostos de acordo com a invenção de preferência apresentam e provocam um efeito inibidor, o qual geralmente é documentado pelos valores de IC_{50} em uma faixa adequada, de preferência na faixa micromolar e mais preferivelmente na faixa nanomolar.

[00125] Os compostos de acordo com a invenção podem ser administrados a seres humanos ou animais, em particular mamíferos, tais como macacos, cães, gatos, ratos ou camundongos, e podem ser utilizados no tratamento terapêutico do corpo humano ou animal e no combate das doenças acima mencionadas. Eles também podem ser utilizados como agentes de diagnóstico ou como reagentes.

[00126] Ademais, os compostos de acordo com a invenção podem ser utilizados para o isolamento e investigação da atividade ou expressão dos receptores de adenosina A_{2A} e/ou A_{2B} . Além disso, eles são particularmente adequados para uso em métodos de diagnóstico de doenças relacionadas com a atividade do receptor da adenosina A_{2A} e/ou A_{2B} interrompida. A invenção, portanto, refere-se, além disso, ao uso dos compostos de acordo com a invenção para o isolamento e investigação da atividade ou expressão dos receptores de adenosina A_{2A} e/ou A_{2B} ou como aglutinantes e inibidores dos receptores de adenosina A_{2A} e/ou A_{2B} .

[00127] Para propósitos de diagnóstico, os compostos de acordo com a invenção podem, por exemplo, ser marcados radioativamente. Exemplos de marcadores radioativos são 3H , ^{14}C , ^{231}I e ^{125}I . Um método de marcação preferido é o método de iodogênio (Fraker et al., 1978). Além disso, os compostos de acordo com a invenção podem ser marcados por enzimas, fluoróforos e quimóforos. Exemplos de enzimas são fosfatase alcalina, β -galactosidase e glicose oxidase, um exemplo de fluoróforo é fluoresceína, um exemplo de quimóforo é luminol, e sistemas de detecção automatizados, por exemplo, para colo-

rações fluorescentes, são descritos, por exemplo, nas US 4.125.828 e US 4.207.554.

[00128] A presente invenção refere-se ainda às composições farmacêuticas contendo os compostos da presente invenção e seu uso para o tratamento e/ou profilaxia de doenças e distúrbios em que a inativação parcial ou total dos receptores de adenosina A_{2A} e/ou A_{2B} pode ser benéfica.

[00129] Os compostos da fórmula I podem ser utilizados para a preparação de preparações farmacêuticas, em particular por métodos não químicos. Nesse caso, eles são trazidos para uma forma de dosagem adequada juntamente com pelo menos um excipiente ou adjuvante sólido, líquido e/ou semi-líquido e opcionalmente em combinação com um ou mais de outros compostos ativos.

[00130] A invenção, portanto, refere-se, além disso, às preparações farmacêuticas compreendendo pelo menos um composto da fórmula I e/ou seus sais, derivados, solvatos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações. Em particular, a invenção também se refere às preparações farmacêuticas que compreendem outros excipientes e/ou adjuvantes, e também às preparações farmacêuticas que compreendem pelo menos mais um composto ativo medicamentoso.

[00131] Em particular, a invenção também se refere a um processo para a preparação de uma preparação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que um composto da fórmula I e/ou um de seus sais, derivados, solvatos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações, é levado a uma forma de dosagem adequada juntamente com um excipiente ou adjuvante sólido, líquido ou semilíquido e opcionalmente com um outro composto ativo medicamentoso.

[00132] As preparações farmacêuticas de acordo com a invenção

podem ser utilizadas como medicamentos na medicina humana ou veterinária. O paciente ou hospedeiro pode pertencer a qualquer espécie de mamífero, por exemplo, uma espécie de primata, particularmente seres humanos; roedores, incluindo camundongos, ratos e hamsters; coelhos; cavalos, gado, cães, gatos, etc. Os modelos animais são de interesse para investigações experimentais, onde fornecem um modelo para o tratamento de uma doença humana.

[00133] Substâncias portadoras adequadas são substâncias orgânicas ou inorgânicas adequadas para administração entérica (por exemplo oral), parenteral ou tópica e não reagem com os novos compostos, por exemplo, água, óleos vegetais (tais como óleo de girassol ou óleo de fígado de bacalhau), álcoois benzílicos, polietileno glicóis, gelatina, carboidratos, tais como lactose ou amido, estearato de magnésio, talco, lanolina ou vaselina. Devido ao seu conhecimento especializado, a pessoa versada na técnica está familiarizada com os adjuvantes adequados para a formulação de medicamento desejada. Além de solventes, por exemplo, água, solução salina fisiológica ou álcoois, tais como, por exemplo, etanol, propanol ou glicol, soluções açucaradas, tais como soluções de glicose ou manitol, ou uma mistura dos referidos solventes, formadores de gel, assistentes para comprimidos e outros veículos de ingrediente ativo, também é possível utilizar, por exemplo, lubrificantes, estabilizantes e/ou agentes umectantes, emulsificantes, sais para influenciar a pressão osmótica, antioxidantes, dispersantes, antiespumantes, substâncias tampão, flavorizantes e/ou aromas ou corretores de aroma, conservantes, solubilizantes ou corantes. Se desejável, as preparações ou medicamentos de acordo com a invenção podem compreender um ou mais compostos ativos adicionais, por exemplo, uma ou mais vitaminas.

[00134] Se desejado, as preparações ou medicamentos de acordo com a invenção podem surpreender um ou mais compostos ativos adi-

cionais e/ou um ou mais intensificadores de ação (adjuvantes).

[00135] Os termos "formulação farmacêutica" e "preparação farmacêutica" são utilizados como sinônimos para os propósitos da presente invenção.

[00136] Como aqui utilizado, "farmaceuticamente tolerado" refere-se a medicamentos, reagentes de precipitação, excipientes, adjuvantes, estabilizantes, solventes e outros agentes que facilitam a administração das preparações farmacêuticas obtidas destes a um mamífero sem efeitos colaterais fisiológicos indesejados, tais como, por exemplo, náusea, tontura, problemas de digestão ou similares.

[00137] Nas preparações farmacêuticas para administração parenteral, existe um requisito de isotonicidade, eu-hidratação e tolerabilidade e segurança da formulação (baixa toxicidade), dos adjuvantes empregados e do acondicionamento primário. Surpreendentemente, os compostos de acordo com a invenção preferivelmente possuem a vantagem de que o uso direto é possível e outras etapas de purificação para a remoção de agentes toxicologicamente inaceitáveis, tais como, por exemplo, altas concentrações de solventes orgânicos ou outros adjuvantes toxicologicamente inaceitáveis, são assim desnecessárias antes do uso dos compostos de acordo com a invenção em formulações farmacêuticas.

[00138] A invenção particularmente de preferência se refere às preparações farmacêuticas compreendendo pelo menos um composto de acordo com a invenção na forma não cristalina precipitada, cristalina precipitada ou dissolvida ou colocada em suspensão, e opcionalmente excipientes e/ou adjuvantes e/ou outros compostos ativos farmacêuticos.

[00139] Os compostos de acordo com a invenção permitem, de preferência, a preparação de formulações altamente concentradas sem agregação desfavorável e indesejável dos compostos de acordo com a

invenção. Assim, soluções prontas para uso tendo um alto teor de ingrediente ativo podem ser preparadas com a ajuda de compostos de acordo com a invenção com solventes aquosos ou em meio aquoso.

[00140] Os compostos e/ou seus sais e solvatos fisiologicamente aceitáveis também podem ser liofilizados e os liofilizados resultantes utilizados, por exemplo, para a preparação de preparados para injeção.

[00141] As preparações aquosas podem ser preparadas através da dissolução ou suspensão de compostos de acordo com a invenção em uma solução aquosa e opcionalmente adição de adjuvantes. Para este fim, volumes definidos de soluções de estoque compreendendo os referidos adjuvantes adicionais em concentração definida são vantajosamente adicionados a uma solução ou suspensão tendo uma concentração definida de compostos de acordo com a invenção, e a mistura é opcionalmente diluída com água para a concentração pré-calculada. Alternativamente, os adjuvantes podem ser adicionados na forma sólida. As quantidades de soluções de estoque e/ou água que são necessárias em cada caso podem ser subsequentemente adicionadas à solução ou suspensão aquosa obtida. Os compostos de acordo com a invenção também podem ser vantajosamente dissolvidos ou colocados em suspensão diretamente em uma solução compreendendo todos os outros adjuvantes.

[00142] As soluções ou suspensões compreendendo compostos de acordo com a invenção e tendo um pH de 4 a 10, preferivelmente tendo um pH de 5 a 9, e uma osmolaridade de 250 a 350 mOsmol/kg podem ser vantajosamente preparadas. A preparação farmacêutica pode assim ser administrada diretamente de modo substancial sem dor por via intravenosa, por via intra-arterial, por via intra-articular, por via subcutânea ou por via percutânea. Além disso, a preparação também pode ser adicionada a soluções de infusão, tais como, por exemplo, so-

lução de glicose, solução salina isotônica ou solução de Ringer, que também podem conter outros compostos ativos, assim da mesma forma permitindo quantidades relativamente grandes de composto ativo a ser administrado.

[00143] As preparações farmacêuticas de acordo com a invenção também podem compreender misturas de uma pluralidade de compostos de acordo com a invenção.

[00144] As preparações de acordo com a invenção são fisiologicamente bem toleradas, fáceis de preparar, podem ser dispensadas com precisão e são preferivelmente estáveis em relação ao ensaio, produtos de decomposição e agregados durante todo o armazenamento e transporte e durante vários processos de congelamento e descongelamento. Elas podem preferivelmente ser armazenadas de maneira estável durante um período de pelo menos três meses a dois anos na temperatura do refrigerador (2 a 8 °C) e na temperatura ambiente (23 a 27 °C) e 60% de umidade relativa do ar (R.H.).

[00145] Por exemplo, os compostos de acordo com a invenção podem ser armazenados de uma maneira estável por secagem e, quando necessário, convertidos em uma preparação farmacêutica pronta para uso através de dissolução ou suspensão. Os métodos de secagem possíveis são, por exemplo, sem se restringir a esses exemplos, secagem a gás nitrogênio, secagem em estufa a vácuo, liofilização, lavagem com solventes orgânicos e subsequente secagem ao ar livre, secagem em leito líquido, secagem em leito fluidizado, secagem por pulverização, secagem por rolo, secagem por camada, secagem ao ar livre na temperatura ambiente e outros métodos.

[00146] O termo "quantidade eficaz" significa a quantidade de um medicamento ou de um composto farmacêutico ativo que provoca em um tecido, sistema, animal ou ser humano uma resposta biológica ou médica que é procurada ou desejada, por exemplo, por um pesquisa-

dor ou médico.

[00147] Além disso, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade que, em comparação com um indivíduo correspondente que não recebeu essa quantidade, possui a seguinte consequência: melhor tratamento, cura, prevenção ou eliminação de uma doença, síndrome, estado da doença, enfermidade, distúrbio ou prevenção de efeitos colaterais ou também uma redução no progresso de uma doença, enfermidade ou distúrbio. O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" também abrange as quantidades que são eficazes para aumentar a função fisiológica normal.

[00148] No uso de preparações ou medicamentos de acordo com a invenção, os compostos de acordo com a invenção e/ou seus sais e solvatos fisiologicamente aceitáveis são geralmente utilizados de forma análoga a preparações conhecidas comercialmente disponíveis, ou preparações, preferivelmente em dosagens entre 0,1 e 500 mg, em particular 5 e 300 mg, por unidade de uso. A dose diária está de preferência entre 0,001 e 250 mg/kg, em particular 0,01 e 100 mg/kg de peso corporal. A preparação pode ser administrada uma ou mais vezes por dia, por exemplo, duas, três ou quatro vezes por dia. No entanto, a dose individual de um paciente depende de um grande número de fatores individuais, tais como, por exemplo, da eficácia do composto particular utilizado, da idade, peso corporal, estado geral de saúde, sexo, nutrição, do tempo e método de administração, da taxa de excreção, da combinação com outros medicamentos e da gravidade e duração da doença particular.

[00149] Uma medida da absorção de um composto ativo medicamentoso em um organismo é sua biodisponibilidade. Se o composto ativo medicamentoso for liberado ao organismo por via intravenosa na forma de uma solução injetável, sua biodisponibilidade absoluta, isto é, a proporção do produto farmacêutico que atinge o sangue sistêmico,

ou seja, a circulação principal, na forma inalterada, é de 100%. No caso da administração oral de um composto ativo terapêutico, o composto ativo geralmente está na forma de um sólido na formulação e, portanto, deve em primeiro lugar ser dissolvido para que seja capaz de superar as barreiras de entrada, por exemplo, o trato gastrointestinal, a membrana mucosa oral, as membranas nasais ou a pele, em particular o estrato córneo, ou pode ser absorvido pelo organismo. Os dados sobre a farmacocinética, isto é, sobre a biodisponibilidade, podem ser obtidos analogamente ao método de J. Shaffer et al., J. Pharm. Sciences, 88 (1999), 313-318.

[00150] Além disso, os medicamentos deste tipo podem ser preparados por meio de um dos processos geralmente conhecidos na técnica farmacêutica.

[00151] Os medicamentos podem ser adaptados para administração por meio de qualquer via adequada desejada, por exemplo, pelas vias oral (incluindo bucal ou sublingual), retal, pulmonar, nasal, tópica (incluindo bucal, sublingual ou transdérmica), vaginal ou parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa, intradérmica e, em particular, intra-articular). Medicamentos deste tipo podem ser preparados por meio de todos os processos conhecidos na técnica farmacêutica, por exemplo, através da combinação do composto ativo com o excipiente(s) ou adjuvante(s).

[00152] A administração parenteral é preferivelmente adequada para a administração dos medicamentos de acordo com a invenção. No caso da administração parenteral, a administração intra-articular é particularmente preferida.

[00153] A invenção, portanto, de preferência também se refere ao uso de uma preparação farmacêutica de acordo com a invenção para administração intra-articular no tratamento e/ou profilaxia de estados fisiológicos e/ou fisiopatológicos selecionados do grupo que consiste

em osteoartrite, lesões traumáticas da cartilagem, artrite, dor, alodinia ou hiperalgesia.

[00154] A administração intra-articular possui a vantagem de que o composto de acordo com a invenção pode ser administrado diretamente no fluido sinovial nos arredores da cartilagem articular e também é capaz de se difundir a partir daí dentro do tecido da cartilagem. As preparações farmacêuticas de acordo com a invenção também podem ser injetadas diretamente no espaço articular e, assim, desenvolvem sua ação diretamente no local da ação, como planejado. Os compostos de acordo com a invenção também são adequados para a preparação de medicamentos a serem administrados por via parenteral tendo liberação lenta, sustentada e/ou controlada do composto ativo. Eles, portanto, também são adequados para a preparação de formulações de liberação retardada, que são vantajosas para o paciente, uma vez que a administração é necessária apenas em intervalos de tempo relativamente grandes.

[00155] Os medicamentos adaptados para a administração parenteral incluem soluções de injeção estéreis aquosas e não aquosas compreendendo antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos, por meio dos quais a formulação se torna isotônica com o sangue ou fluido sinovial do receptor a ser tratado; assim como suspensões estéreis aquosas e não aquosas, que podem compreender meios de suspensão e espessantes. As formulações podem ser liberadas em recipientes de dose única ou de múltiplas doses, por exemplo, ampolas e frascos selados, e armazenados no estado seco por congelamento (liofilizado), de modo que apenas a adição do líquido portador estéril, por exemplo, água para propósitos de injeção, imediatamente antes do uso, seja necessária. As soluções e suspensões para injeção preparadas de acordo com a formulação podem ser preparadas a partir de pós, grânulos e comprimidos estéreis.

[00156] Os compostos de acordo com a invenção também podem ser administrados na forma de sistemas de liberação de lipossomas, tais como, por exemplo, pequenas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares e vesículas multilamelares. Os lipossomas podem ser formados a partir de vários fosfolipídios, tais como, por exemplo, colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas.

[00157] Os compostos de acordo com a invenção também podem ser acoplados a polímeros solúveis como excipientes de medicamento direcionados. Tais polímeros podem abranger polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poliidroxiopropilmetacrilamidofenol, poliidroxiethylpartamidofenol ou polilisina de óxido de polietileno, substituídos por radicais de palmitoíla. Os compostos de acordo com a invenção podem, além disso, ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis que são adequados para alcançar a liberação lenta de um medicamento, por exemplo, ácido polilático, poli-epsilo-caprolactona, ácido poliidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetais, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos, ácido polilático-co-glicólico, polímeros, tais como conjugados entre dextrano e metacrilatos, polifosfoésteres, vários polissacarídeos e poliaminas e poli-ε-caprolactona, albumina, quitosana, colágeno ou gelatina modificada e copolímeros de bloco reticulados ou anfipáticos de hidrogéis.

[00158] Adequados para administração enteral (oral ou retal) são, em particular, comprimidos, drágeas, cápsulas, xaropes, sucos, gotas ou supositórios, e adequados para uso tópico são pomadas, cremes, pastas, loções, géis, pulverizações, espumas, aerossóis, soluções (por exemplo, soluções em álcoois, tais como etanol ou isopropanol, acetonitrila, DMF, dimetilacetamida, 1,2-propanodiol ou suas misturas entre si e/ou com água) ou pós. Também particularmente adequadas para uso tópico são as preparações lipossômicas.

[00159] No caso de formulação para fornecer uma pomada, o com-

posto ativo pode ser empregado com uma base de creme parafínica ou miscível em água. Alternativamente, o composto ativo pode ser formulado para um creme com uma base de creme de óleo em água ou uma base de água em óleo.

[00160] Os medicamentos adaptados para administração transdérmica podem ser liberados como emplastos independentes para contato próximo e prolongado com a epiderme do receptor. Assim, por exemplo, o composto ativo pode ser fornecido a partir do emplastro por meio de iontoforese, como descrito em termos gerais em *Pharmaceutical Research*, 3 (6), 318 (1986).

[00161] Não é necessário dizer que, além dos constituintes particularmente mencionados acima, os medicamentos de acordo com a invenção também podem compreender outros agentes usuais na técnica com relação ao tipo particular de formulação farmacêutica.

[00162] A invenção também se refere a um conjunto (kit) que consiste em embalagens separadas de

a) uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I e/ou seus sais, derivados, solvatos, profármacos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações, e

b) uma quantidade eficaz de um outro composto ativo de medicamento.

[00163] O conjunto compreende recipientes adequados, tais como caixas ou embalagens longa-vida, frascos, sacos ou ampolas individuais. O conjunto pode, por exemplo, compreender ampolas separadas, cada uma contendo uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I e/ou seus sais, derivados, solvatos, profármacos e estereoisômeros farmacologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações, e uma quantidade eficaz de um outro composto ativo medicamentoso na forma dissolvida ou liofilizada.

[00164] Além disso, os medicamentos de acordo com a invenção

podem ser utilizados para fornecer efeitos aditivos ou sinérgicos em certas terapias conhecidas e/ou podem ser utilizados para restaurar a eficácia de certas terapias existentes.

[00165] Além dos compostos de acordo com a invenção, as preparações farmacêuticas de acordo com a invenção também podem compreender outros compostos ativos medicamentosos, por exemplo, para uso no tratamento de câncer, outros medicamentos antitumorais. Para o tratamento das outras doenças mencionadas, as preparações farmacêuticas de acordo com a invenção também podem, além dos compostos de acordo com a invenção, compreender outros compostos ativos medicamentosos que são conhecidos da pessoa versada na técnica no seu tratamento.

[00166] Em uma modalidade principal, são fornecidos métodos para intensificar uma resposta imune em um hospedeiro com sua necessidade. A resposta imune pode ser aprimorada mediante a redução da tolerância das células T, incluindo o aumento da liberação de IFN- γ , a diminuição da produção ou ativação reguladora de células T ou aumento da produção de células T de memória específicas do antígeno em um hospedeiro. Em uma modalidade, o método compreende a administração de um composto da presente invenção a um hospedeiro em combinação ou alternância com um anticorpo. Nas submodalidades particulares, o anticorpo é um anticorpo terapêutico. Em uma modalidade particular, um método para aumentar a eficácia da terapia de anticorpos passivos é fornecido compreendendo a administração de um composto da presente invenção em combinação ou alternância com um ou mais anticorpos passivos. Este método pode aumentar a eficácia da terapia de anticorpos para o tratamento de distúrbios proliferativos de células anormais tais como o câncer, ou pode aumentar a eficácia da terapia no tratamento ou prevenção de doenças infecciosas. O composto da presente invenção pode ser administrado em

combinação ou alternância com anticorpos tais como rituximab, herceptina ou erbitux, por exemplo.

[00167] Em outra modalidade principal, um método de tratamento ou prevenção da proliferação de células anormais é fornecido, compreendendo a administração de um composto da presente invenção a um hospedeiro com sua necessidade substancialmente na ausência de outro agente anticâncer.

[00168] Em outra modalidade principal, um método de tratamento ou prevenção da proliferação de células anormais em um hospedeiro com sua necessidade é fornecido, que compreende a administração de um primeiro composto da presente invenção substancialmente em combinação com um primeiro agente anticâncer no hospedeiro e subsequentemente a administração de um segundo antagonista do receptor A_{2A} e/ou A_{2B} . Em uma submodalidade, o segundo antagonista é administrado substancialmente na ausência de outro agente anticâncer. Em outra modalidade principal, um método de tratamento ou prevenção da proliferação de células anormais em um hospedeiro com sua necessidade é fornecido, compreendendo a administração de um composto da presente invenção substancialmente em combinação com um primeiro agente anticâncer no hospedeiro e subsequentemente a administração de um segundo agente anticâncer na ausência do antagonista.

[00169] Assim, o tratamento do câncer aqui divulgado pode ser realizado como terapia com um composto da presente invenção ou em combinação com uma operação, irradiação ou quimioterapia. A quimioterapia desse tipo pode incluir o uso de um ou mais compostos ativos das seguintes categorias de compostos ativos antitumorais:

(i) compostos ativos antiproliferativos/antineoplásicos/prejudiciais ao DNA e suas combinações, como utilizados em oncologia médica, tais como compostos ativos de alquilação (por exemplo, cisplatina, parbo-

platina, ciclofosfamida, mostarda de nitrogênio, melfalano, clorambucil, busulphan e nitrosoureas); antimetabólitos (por exemplo antifolatos tais como fluoropirimidinas como 5-fluorouracila e tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinoside, hidroxiauureia e gencitabina); antibióticos antitumorais (por exemplo, antraciclinas, tais como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina e mitramicina); compostos ativos antimitóticos (por exemplo, alcaloides da vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina e vinorelbina, e taxoides, como taxol e taxotere); inibidores da topoisomerase (por exemplo, epipodofilotoxinas, como etoposídeo e teniposídeo, ansacrina, topotecan, irinotecan e camptotecina) e compostos ativos de diferenciação celular (por exemplo, ácido all-trans-retinoico, 13-cis-retinoico ácido e fenretineto);

(ii) compostos ativos citostáticos, tais como antiestrogênios (por exemplo, tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene e iodoxifene), reguladores do receptor de estrogênio (por exemplo fulvestrant), antiandrogênios (por exemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida e acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH ou agonistas de LHRH (por exemplo, goserelina, leuprorelina e buserelina), progesteronas (por exemplo, acetato de megestrol), inibidores da aromatase (por exemplo anastrozol, letrozol, vorazol e exemestano) e inibidores de 5 α -redutase, como finasterida;

iii) compostos ativos que inibem a invasão do câncer, incluindo, por exemplo, inibidores da metaloproteínase, como o marimastat, e inibidores da função do receptor ativador da urocinase plasminogeno;

(iv) inibidores da função do fator de crescimento, por exemplo, anticorpos do fator de crescimento, anticorpos do receptor do fator de crescimento, por exemplo, o anticorpo anti-erbb2 trastuzumab [HerceptinTM] e o anticorpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inibidores da farnesil transferase, inibidores da tirosina cinase e inibidores da serina/treonina

cinase, por exemplo, inibidores da família do fator de crescimento epidérmico (por exemplo, inibidores da família EGFR da tirosina cinase, tais como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietóxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) e 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-4-amina (CI 1033), por exemplo, inibidores família do fator de crescimento derivado de plaquetas e, por exemplo, inibidores da família do fator de crescimento de hepatócitos;

(v) compostos ativos antiangiogênicos, tais como bevacizumab, angiostatina, endostatina, linomida, batimastat, captopril, inibidor derivado da cartilagem, genisteína, interleucina 12, lavendustin, acetato de medroxipregesterona, fator plaquetário humano recombinante 4, tecogalan, trombospondina, TNP-470, anticorpo monoclonal anti-VEGF, proteína quimérica do receptor de VEGF solúvel, anticorpos do receptor anti-VEGF, receptores anti-PDGF, inibidores de integrinas, inibidores da tirosina cinase, inibidores de serina/treonina cinase, oligonucleotídeos antissentido, oligodeoxinucleotídeos antissentido, siRNAs, aptâmeros anti-VEGF, fator derivado do epitélio pigmentar e compostos que foram publicados nos pedidos de patente internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 e WO 98/13354;

(vi) agentes destruidores de vasos, tais como combretastatina A4 e compostos que foram publicados nos pedidos de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 e WO 02/08213;

(vii) terapias antissenso, por exemplo, aquelas direcionadas aos alvos mencionados acima, tais como ISIS 2503, um antissenso anti-Ras;

(viii) abordagens de terapia genética, incluindo, por exemplo, abordagens para substituição de genes modificados anormais, tais como p53 anormal ou BRCA1 ou BRCA2 anormal, abordagens GDEPT (terapia

pró-fármaco enzimática direcionada pelo gene), tais como aquelas que utilizam citosina desaminase, timidina cinase ou uma enzima nitrorreductase bacteriana e abordagens que aumentem a tolerância de um paciente à quimioterapia ou radioterapia, tais como terapia de resistência a múltiplos fármacos; e

(ix) abordagens de imunoterapia, incluindo, por exemplo, abordagens ex vivo e in vivo para aumentar a imunogenicidade de células tumorais de um paciente, tais como transfecção com citocinas, como interleucina 2, interleucina 4 ou fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos, abordagens para diminuir a anergia das células T, abordagens que utilizam células imunes transfectadas, tais como células dendríticas transfectadas com citocinas, abordagens para uso de células tumorais transfectadas com citocinas e abordagens para uso de anticorpos anti-idiotípicos

(x) agentes quimioterapêuticos incluindo, por exemplo, abarelix, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoin, allopurinol, altretamina, amifostina, anastrozol, trióxido arsênico, asparaginase, BCG vivo, bevaceizumab, bexarotene, bleomicina, bortezomib, bussulfan, calusterona, camptotecina, capecitabina, carboplatina, carmustina, celecoxib, cetuximab, clorambucila, cinacalcet, cisplatina, cladribina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazine, dactinomicina, darbepoetina alfa, daunorrubicina, denileucina diftitox, dexrazoxane, docetaxel, doxorubicina, dromostanolone, epirubicina, epoetina alfa, estramustina, etoposídeo, exemestane, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracila, fulvestrant e gencitabina.

[00170] Os medicamentos da tabela 1 podem preferivelmente, mas não exclusivamente, ser combinados com os compostos da fórmula I.

Tabela 1		
Compostos ativos de alquilação	Ciclofosfamida	Lomustina
	Busulfan	Procarbazina
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalan	Fosfato de estramustina

	Hexametilmelamina Tiotepa cloroambucil Dacarbazina Carmustina	Mecloroetamina Estreptozocina Temozolomida Semustine
Compostos ativos de platina	Cisplatina Oxaliplatina Espiropatrina Carboxifalatoplatina Tetraplatina Ormiplatina Iproplatina	Carboplatina ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabólitos	Azacitidina Gencitabina Capecitabina 5-Fluorouracila Floxuridina 2-Clorodesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluorodesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiureia Decitabine (SuperGen) Clofarabine (Bioenvision) Irofulven (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) Ethylnylcytidine (Taiho)
Inibidores da topoisomerase	Ansacrina Epirrubicina Etoposídeo Teniposídeo Irinotecan (CPT-11) 7-etil-10-hidroxicamptotecina Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrone (Novuspharrna) Análogo de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharrna)	Rubitecan (SuperGen) Exatecan mesylate (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorais	Dactinomicina (Actinomicina D)	Amonafide Azonafide

	Doxorrubicina (Adriamicina) Deoxirrubicina Valrubicina Daunorrubicina (Daunomicina) Epirrubicina Terarrubicina Idarrubicina Rubidazon Plicamicina Porfiromicina Cianomorfolinodoxorrubicina Mitoxantron (Novantron)	Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Bleomycin sulfate (Blenoxan) Ácido bleomicínicon A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Compostos ativos antimitóticos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatin 10 (NCI) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epothilone B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunine (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatin A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-prodrug (OXiGENE) Dolastatin-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inibidores da aromatase	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inibidores da Timidilato	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)

Sintase		
Antagonistas de DNA	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albumin + 32P (isotope solutions) Thymectacin (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquone (Spectrum Pharmaceuticals) O6-benzylguanina (Paligent)
Inibidores da farnesil transferase	Arglabin (NuOncology Labs) Lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Perillyl alcohol (DOR BioPharma)
Inibidores da bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar trihydrochloride (Eli Lilly) Biricodar dicitrate (Vertex)
Inibidores da histona acetil transferase	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloxymethyl butyrate (Titan) Depsipeptide (Fujisawa)
Inibidores da metalo-proteinase Inibidores da ribonucleosídeo reductase	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Gallium maltolate (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
agonista / antagonistas de TNF-alfa	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas do receptor de endotelina-A	Atrasentan (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas do receptor de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (ligante)	Alitretinoin (Ligante)
Imunomoduladores	Interferon Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics)	Dexosome therapy (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology)

	Adenocarcinoma vaccine (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax vaccines (CTL Immuno) Melanoma vaccines (CTL Immuno) p21-RAS vaccine (GemVax)	JSF-154 (Tragen) Cancer vaccine (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Compostos hormonais e anti-hormonais	Oestrógenos Oestrógenos conjugados Etiniloestradiol Clorotrianisene Idenestrol Hidroxiprogesterona caproato Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilestilbestrol Megestrol Tamoxifen Toremofin Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolide Goserelin Leuporelin Bicalutamida Flutamida Octreotide Nilutamida Mitotan P-04 (Novogen) 2-Methoxyoestradiol (En_treMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
Compostos ativos fotodinâmicos	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-Gadolinium (Pharmacyclics)	Pd bacteriopheophorbide (Yeda) Lutetium texaphyrin (Pharmacyclics) Hypericin

Inibidores da tirosina cinase	<p>Imatinib (Novartis)</p> <p>Leflunomide (Sugen/Pharmacia)</p> <p>ZDI839 (AstraZeneca)</p> <p>Erlotinib (Oncogene Science)</p> <p>Canertjnib (Pfizer)</p> <p>Squalamine (Genaera)</p> <p>SU5416 (Pharmacia)</p> <p>SU6668 (Pharmacia)</p> <p>ZD4190 (AstraZeneca)</p> <p>ZD6474 (AstraZeneca)</p> <p>Vatalanib (Novartis)</p> <p>PKI166 (Novartis)</p> <p>GW2016 (GlaxoSmithKline)</p> <p>EKB-509 (Wyeth)</p> <p>EKB-569 (Wyeth)</p>	<p>Kahalide F (PharmaMar)</p> <p>CEP- 701 (Cephalon)</p> <p>CEP-751 (Cephalon)</p> <p>MLN518 (Millenium)</p> <p>PKC412 (Novartis)</p> <p>Phenoxodiol O</p> <p>Trastuzumab (Genentech)</p> <p>C225 (ImClone)</p> <p>rhu-Mab (Genentech)</p> <p>MDX-H210 (Medarex)</p> <p>2C4 (Genentech)</p> <p>MDX-447 (Medarex)</p> <p>ABX-EGF (Abgenix)</p> <p>IMC-1C11 (ImClone)</p>
Vários outros compostos ativos	<p>SR-27897 (CCK-A inhibitor, Sanofi-Synthelabo)</p> <p>Tocladesine (cyclic AMP agonist, Ribapharm)</p> <p>Alvocidib (CDK inhibitor, Aventis)</p> <p>CV-247 (COX-2 inhibitor, Ivy Medical)</p> <p>P54 (COX-2 inhibitor, Phytopharm)</p> <p>CapCell™ (CYP450 stimulant, Bavarian Nordic)</p> <p>GCS-IOO (gal3 antagonist, GlycoGenesys)</p> <p>G17DT immunogen (gastrin inhibitor, Aphton)</p> <p>Efaproxiral (oxygenator, Allos Therapeutics)</p> <p>PI-88 (heparanase inhibitor, Progen)</p> <p>Tesmilifen (histamine antagonist, YM BioSciences)</p> <p>Histamine (histamine H2 receptor agonist, Maxim)</p> <p>Tiazofurin (IMPDH inhibitor, Ribapharm)</p> <p>Cilengitide (integrin antagonist, Merck KGaA)</p> <p>SR-31747 (IL-1 antagonist,</p>	<p>BCX-1777 (PNP inhibitor, BioCryst)</p> <p>Ranpirnase (ribonuclease stimulant, Alfacell)</p> <p>Galarubicin (RNA synthesis inhibitor, Dong-A)</p> <p>Tirapazamine (reducing agent, SRI International)</p> <p>N-Acetylcysteine (reducing agent, Zambon)</p> <p>R-Flurbiprofen (NF-kappaB inhibitor, Encore)</p> <p>3CPA (NF-kappaB inhibitor, Active Biotech)</p> <p>Seocalcitol (vitamin D receptor agonist, Leo)</p> <p>131-I-TM-601 (DNA antagonist, TransMolecular)</p> <p>Eflornithin (ODC inhibitor, ILEX Oncology)</p> <p>Minodronic acid (osteoclast inhibitor, Yamanouchi)</p> <p>Indisulam (p53 stimulant, Eisai)</p> <p>Aplidin (PPT inhibitor, PharmaMar)</p> <p>Rituximab (CD20 antibody, Genentech)</p> <p>Gemtuzumab (CD33 antibody, Wyeth Ayerst)</p>

Sanofi-Synthelabo)	PG2 (haematopoiesis promoter, Pharmagenesis)
CCI-779 (mTOR kinase inhibitor, Wyeth)	Immunol™ (triclosan mouthwash, Endo)
Exisulind (PDE-V inhibitor, Cell Pathways)	Triacetyluridine (uridine pro-drug, Wellstat)
CP-461 (PDE-V inhibitor, Cell Pathways)	SN-4071 (sarcoma agent, Signature BioScience)
AG-2037 (GART inhibitor, Pfizer)	TransMID-107™ (immunotoxin, KS Biomedix)
WX-UK1 (plasminogen activator inhibitor, Willex)	PCK-3145 (apoptosis promoter, Procyon)
PBI-1402 (PMN stimulant, ProMetic LifeSciences)	Doranidazole (apoptosis promoter, Pola)
Bortezomib (proteasome inhibitor, Millennium)	CHS-828 (cytotoxic agent, Leo)
SRL-172 (T-cell stimulant, SR Pharma)	trans-Retinoic acid (differentiator, NIH)
TLK-286 (glutathione-S transferase inhibitor, Telik)	MX6 (apoptosis promoter, MAXIA)
PT-100 (growth factor agonist, Point Therapeutics)	Apomine (apoptosis promoter, ILEX Oncology)
Midostaurin (PKC inhibitor, Novartis)	Urocidin (apoptosis promoter, Bioniche)
Bryostatin-1 (PKC stimulant, GPC Biotech)	Ro-31-7453 (apoptosis promoter, La Roche)
CDA-II (apoptosis promoter, Everlife)	Brostallicin (apoptosis promoter, Pharmacia)
SDX-101 (apoptosis promoter, Salmedix)	
Ceflatonin (apoptosis promoter, ChemGenex)	

[00171] Mesmo sem outras modalidades, supõe-se que uma pessoa versada na técnica seria capaz de utilizar a descrição acima no escopo mais amplo. As modalidades preferidas devem, portanto, ser meramente consideradas como descrição descritiva que não é absolutamente limitativa de forma alguma.

[00172] Os seguintes exemplos pretendem assim explicar a invenção sem a limitar. Salvo indicação em contrário, dados por cento indicam por cento em peso. Todas as temperaturas são indicadas em graus Celsius. “Preparação convencional”: água é adicionada, se ne-

cessário, o pH é ajustado, se necessário, para valores entre 2 e 10, dependendo da constituição do produto final, a mistura é extraída com acetato de etila ou diclorometano, as fases são separadas, a fase orgânica é secada por sulfato de sódio, filtrada e evaporada, e o produto é purificado por cromatografia em sílica gel e/ou por cristalização.

[00173] Valores de Rf em sílica gel; espectrometria de massa: EI (ionização por impacto de elétrons): M⁺, FAB (bombardeamento rápido de átomos): (M + H)⁺, THF (tetra-hidrofurano), NMP (N-metilpirrolidona), DMSO (sulfóxido de dimetila), EA (acetato de etila), MeOH (metanol), TLC (cromatografia em camada fina).

Lista de Abreviações

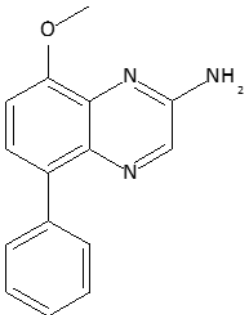
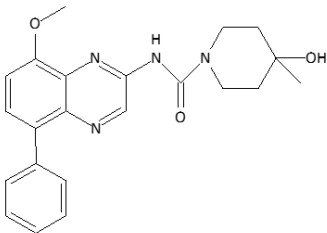
AUC	Área da sob a curva de concentração-tempo do medicamento no plasma
Cmax	Concentração plasmática máxima
CL	Depuração
CV	Coefficiente de variação
CYP	Citocromo P450
DMSO	Sulfóxido de dimetila
F	Biodisponibilidade
f _a	Fração absorvida
iv	Intravenoso
LC-MS/MS	Espectrometria de massa em tandem por cromatografia em fase líquida
LLOQ	Limite inferior de quantificação
NC	Não calculado
ND	Não determinado
PEG	Polietileno glicol
Pgp	Glicoproteína de permeabilidade
PK	Farmacocinética
Pó	uso interno (oral)

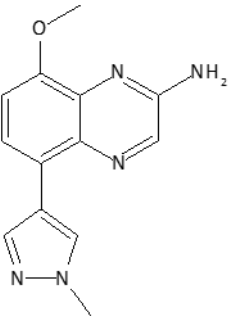
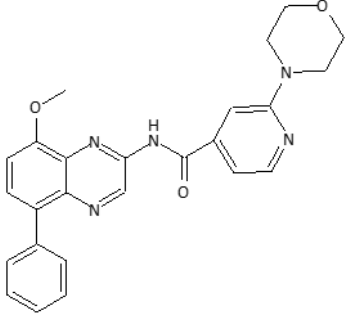
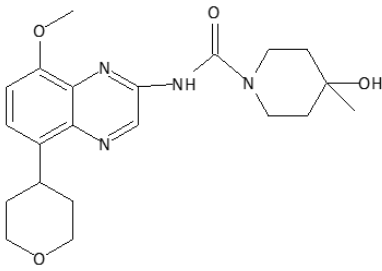
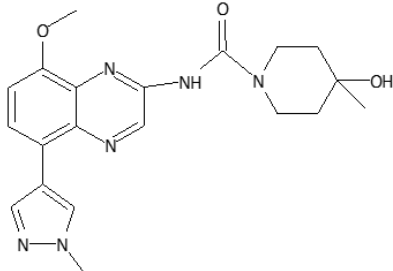
$t_{1/2}$	meia-vida
t_{max}	Tempo no qual a concentração plasmática máxima do
	fármaco é atingida
UPLC	Cromatografia em fase líquida de ultra eficiência
V _{ss}	Volume de distribuição (em estado estacionário)
v/v	Volume para volume

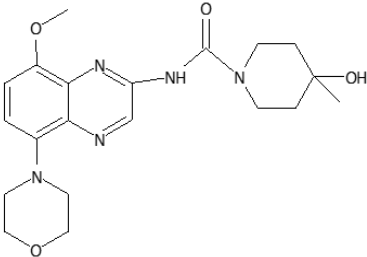
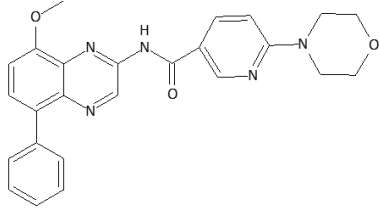
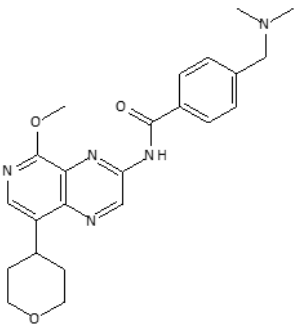
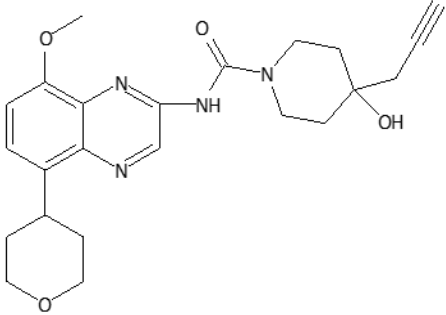
Exemplo 1: Exemplos de compostos da presente invenção

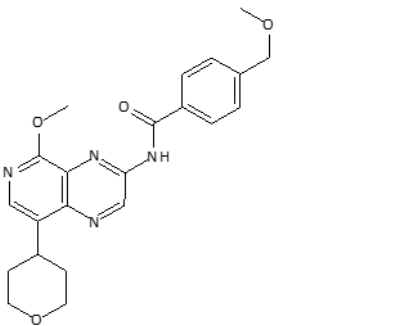
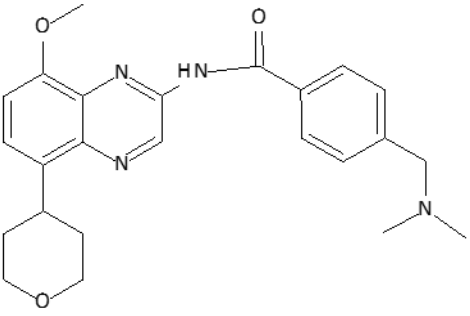
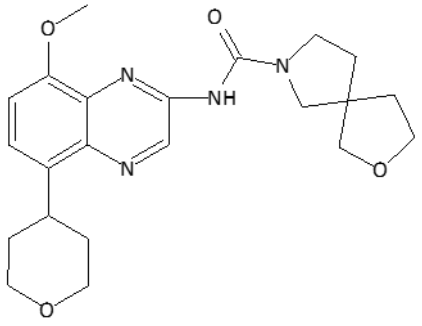
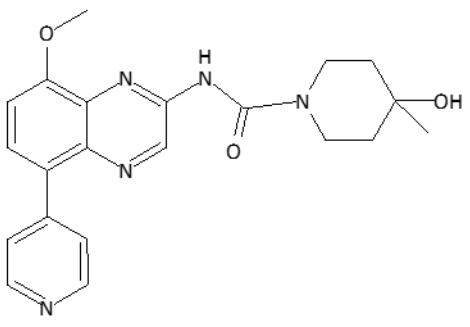
[00174] A invenção refere-se especialmente aos compostos da tabela 2 e seus sais, derivados, solvatos, profármacos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações.

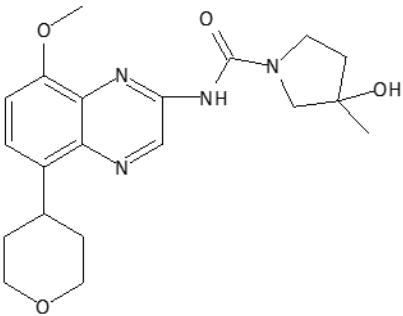
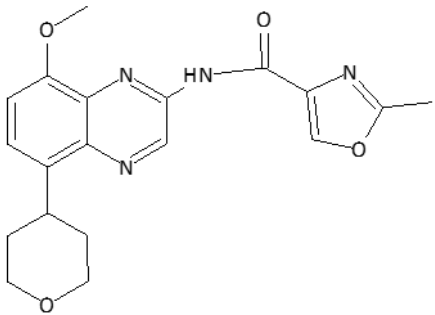
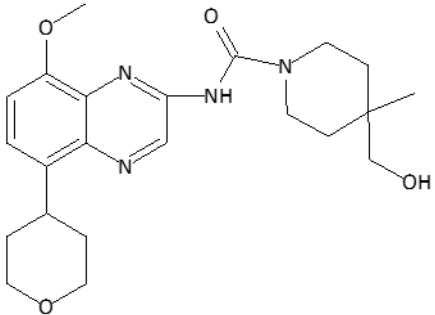
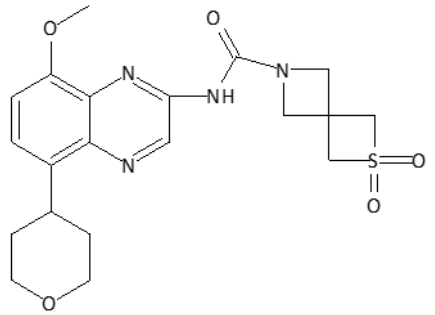
Tabela 2 - exemplos de compostos da presente invenção

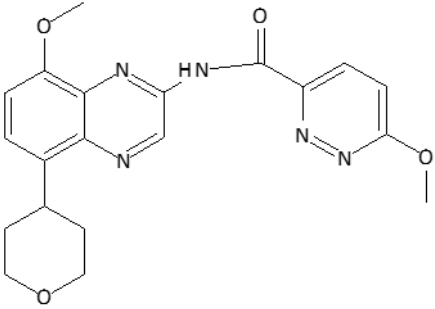
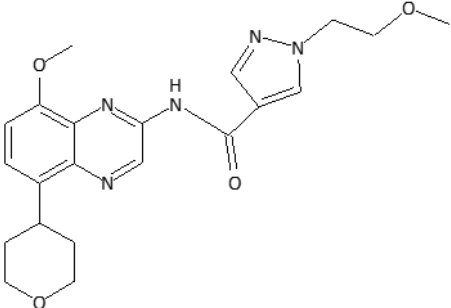
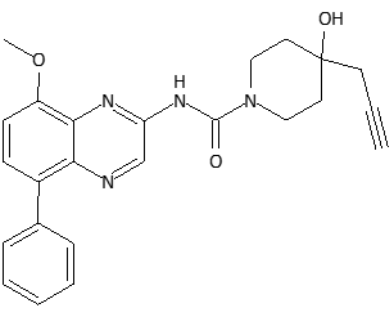
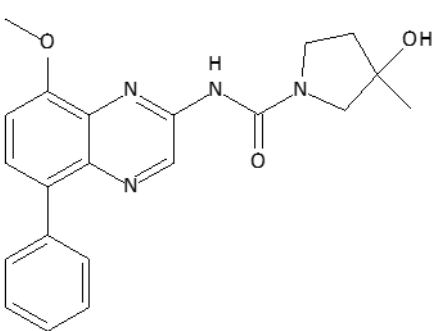
No.	Estrutura	Nome IUPAC
1		N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-2-oxa-7-azaespiro[4.4]nonano-7-carboxamida
2		4-hidróxi-N-[8-metóxi-5-(piridin-4-il)quinoxalin-2-il]-4-metilpiperidina-1-carboxamida

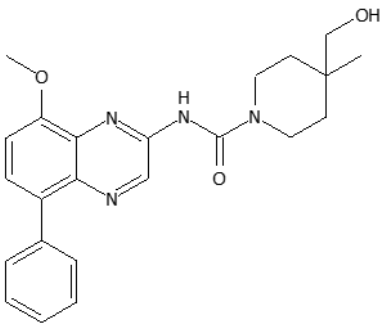
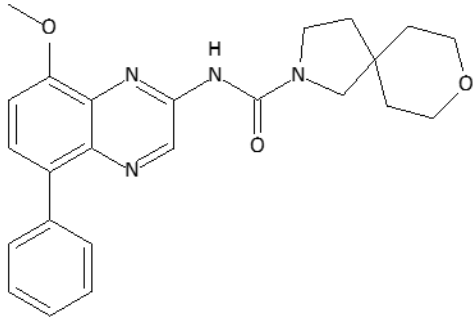
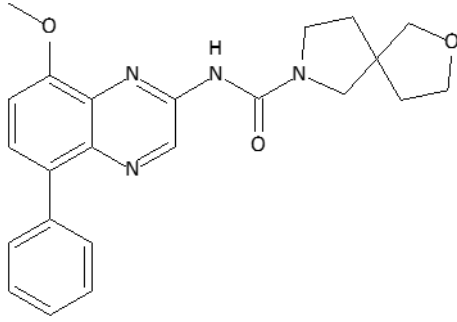
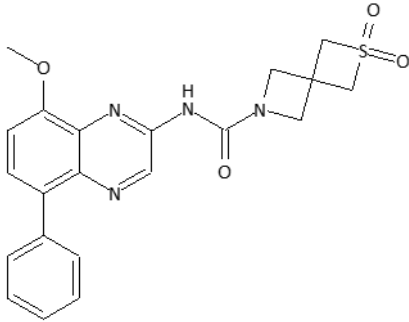
3		3-hidróxi-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-3-metilpirrolidina-1-carboxamida
4		N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida
5		4-(hidroximetil)-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-4-metilpiperidina-1-carboxamida
6		N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-2,2-dioxo-2lambda6-tia-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida

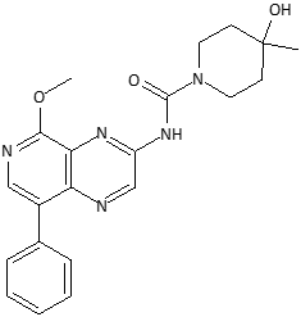
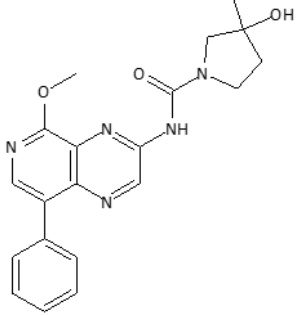
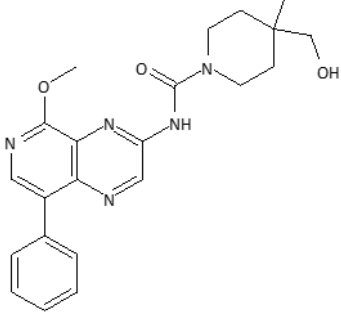
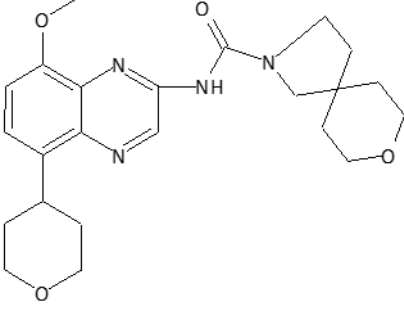
7	 <p>The structure shows a quinoxaline core with a methoxy group at position 8 and a piperidine ring at position 5. The piperidine ring is substituted with a hydroxyl group and a methyl group at position 3. The quinoxaline core is further substituted with a methoxy group at position 6 and a morpholine ring at position 4. The piperidine ring is connected to the quinoxaline core via a carbonyl group at position 2.</p>	6-metóxi-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]piperidina-3-carboxamida
8	 <p>The structure shows a quinoxaline core with a methoxy group at position 8 and a morpholine ring at position 5. The quinoxaline core is further substituted with a phenyl ring at position 4. The morpholine ring is connected to the quinoxaline core via a carbonyl group at position 2. The quinoxaline core is also substituted with a 1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl group at position 2.</p>	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
9	 <p>The structure shows a quinoxaline core with a methoxy group at position 8 and a phenyl ring at position 5. The quinoxaline core is further substituted with a morpholine ring at position 4. The morpholine ring is connected to the quinoxaline core via a carbonyl group at position 2. The quinoxaline core is also substituted with a 4-(prop-2-yn-1-yl)phenyl group at position 2.</p>	4-hidróxi-N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-4-(prop-2-in-1-il)piperidina-1-carboxamida
10	 <p>The structure shows a quinoxaline core with a methoxy group at position 8 and a phenyl ring at position 5. The quinoxaline core is further substituted with a morpholine ring at position 4. The morpholine ring is connected to the quinoxaline core via a carbonyl group at position 2. The quinoxaline core is also substituted with a 3-hydroxypropyl group at position 2.</p>	3-hidróxi-N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida

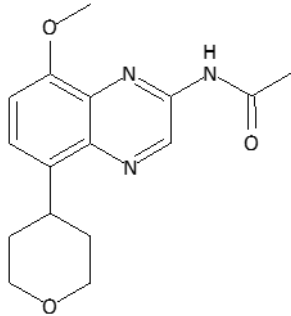
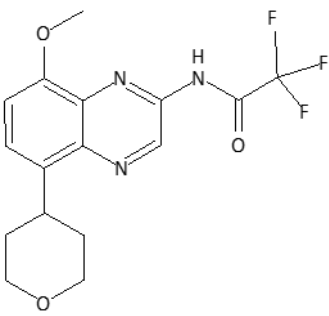
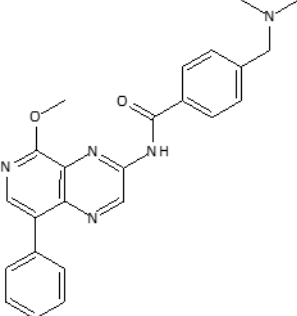
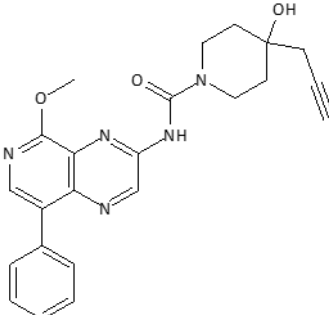
11	 <p>The structure shows a quinoxaline ring system with a methoxy group at position 8 and a phenyl ring at position 5. The nitrogen at position 2 is part of a carboxamide group attached to a 4-(hydroxymethyl)piperidine ring.</p>	4-(hidroximetil)-N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida
12	 <p>The structure features a quinoxaline core with a methoxy group at position 8 and a phenyl ring at position 5. The nitrogen at position 2 is linked via a carboxamide group to the 2-position of an 8-oxa-2-aza[4.5]decano spiro system.</p>	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-8-oxa-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxamida
13	 <p>The structure consists of a quinoxaline ring with a methoxy group at position 8 and a phenyl ring at position 5. The nitrogen at position 2 is connected through a carboxamide group to the 7-position of a 2-oxa-7-aza[4.4]nonano spiro system.</p>	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-2-oxa-7-azaespiro[4.4]nonano-7-carboxamida
14	 <p>The structure shows a quinoxaline ring with a methoxy group at position 8 and a pyridine ring at position 5. The nitrogen at position 2 is linked via a carboxamide group to the 6-position of a 2,2-dioxo-2λ6-tia-6-aza[3.3]heptano spiro system.</p>	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-2,2-dioxo-2lambda6-tia-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida

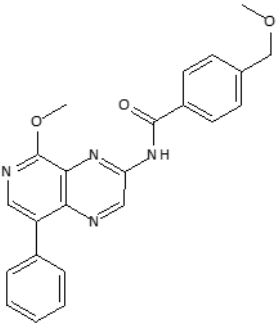
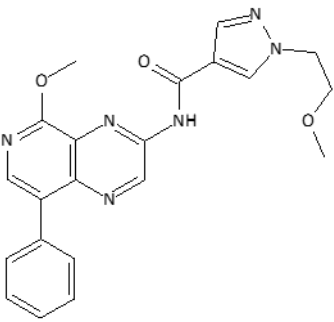
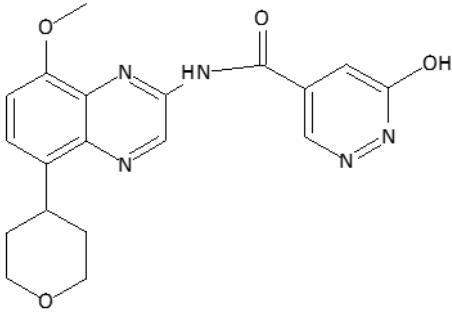
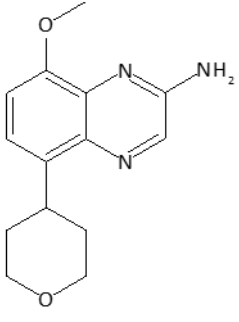
15		(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
16		(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-amida de ácido 3-hidróxi-3-metil-pirrolidina-1-carboxílico
17		(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-amida de ácido 4-hidroximetil-4-metil-piperidina-1-carboxílico
18		N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-8-oxa-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxamida

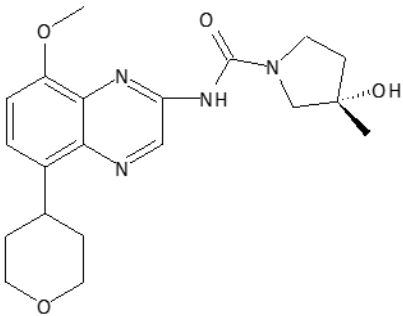
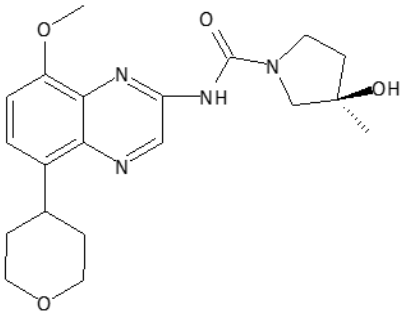
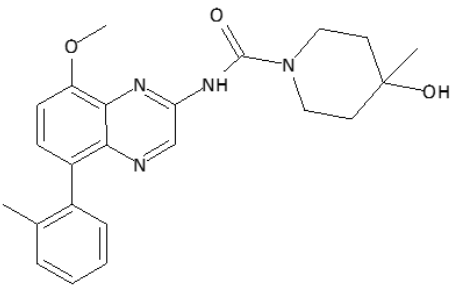
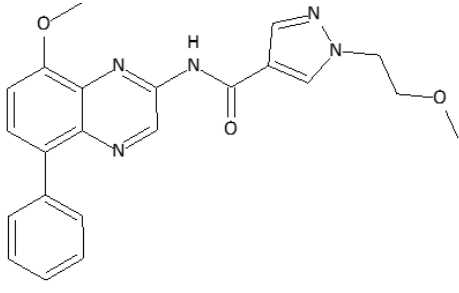
19		N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]acetamida
20		2,2,2-trifluoro-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]acetamida
21		4-Dimetilaminometil-N-(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-benzamida
22		(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-amida de ácido 4-hidróxi-4-prop-2-inil-piperidina-1-carboxílico

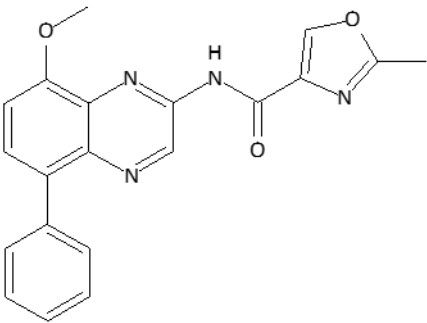
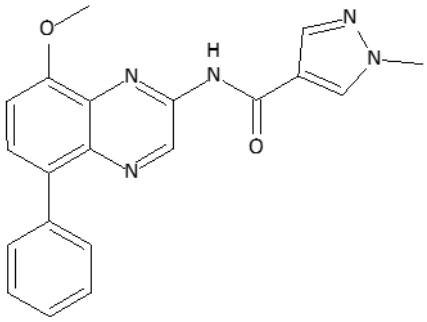
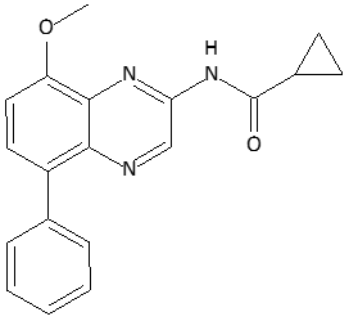
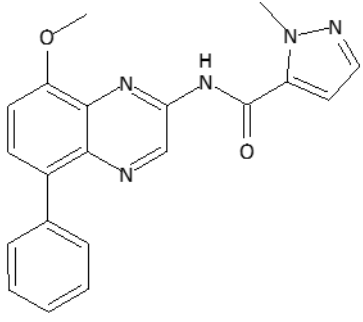
23		4-Metoximetil-N-(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-benzamida
24		(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-amida de ácido 1-(2-metóxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
25		6-hidróxi-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]piridazina-4-carboxamida
26		8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-amina

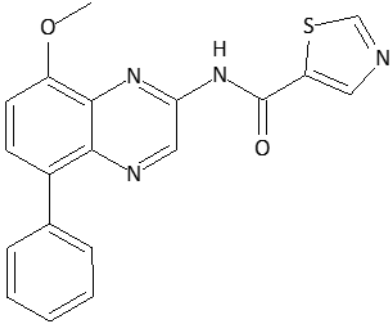
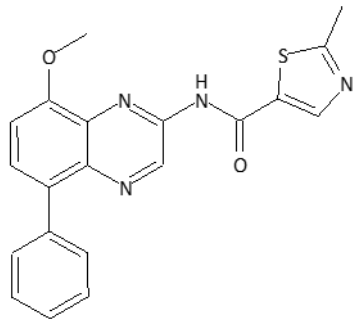
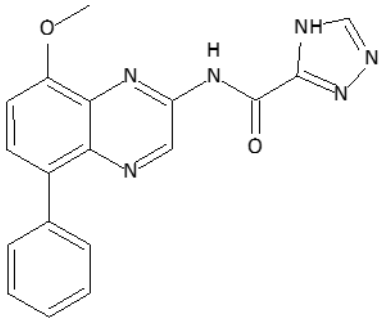
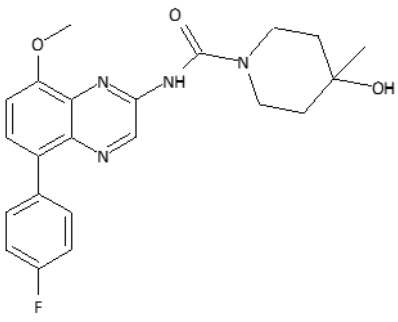
27		(3S)-3-hidroxi-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-3-metilpirrolidina-1-carboxamida
28		(3R)-3-hidroxi-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-3-metilpirrolidina-1-carboxamida
29		4-hidroxi-N-[8-metóxi-5-(2-metilfenil)quinoxalin-2-il]-4-metilpiperidina-1-carboxamida
30		N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida

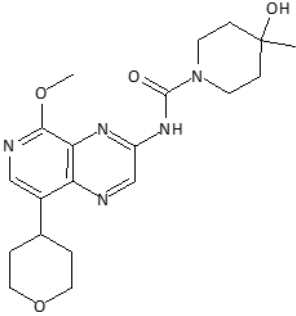
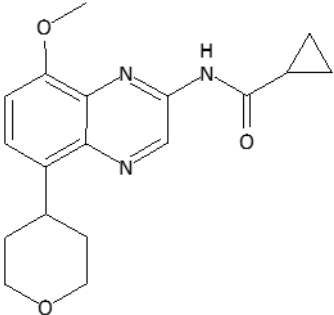
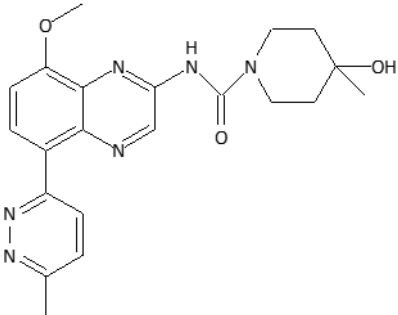
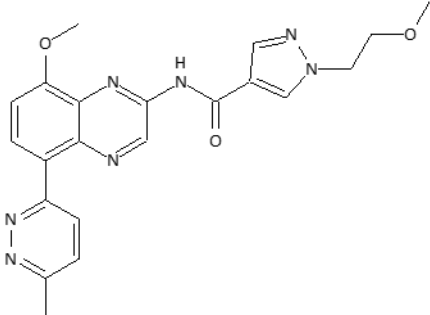
31	 <p>The structure shows a quinoxaline ring system with a methoxy group at position 8 and a phenyl group at position 5. At position 2, there is an amide group (-NH-C(=O)-CH₃) attached to a 1,3-oxazole ring.</p>	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida
32	 <p>The structure shows a quinoxaline ring system with a methoxy group at position 8 and a phenyl group at position 5. At position 2, there is an amide group (-NH-C(=O)-CH₂-CF₃) attached to a 1H-pyrazole ring.</p>	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
33	 <p>The structure shows a quinoxaline ring system with a methoxy group at position 8 and a phenyl group at position 5. At position 2, there is an amide group (-NH-C(=O)-CH₂-C₆H₄-CH₂-N(CH₃)₂) attached to a cyclopropane ring.</p>	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)ciclopropanocarboxamid a
34	 <p>The structure shows a quinoxaline ring system with a methoxy group at position 8 and a phenyl group at position 5. At position 2, there is an amide group (-NH-C(=O)-CH₂-N(CH₃)-C₆H₄-CH₂-OH) attached to a 1H-pyrazole ring.</p>	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

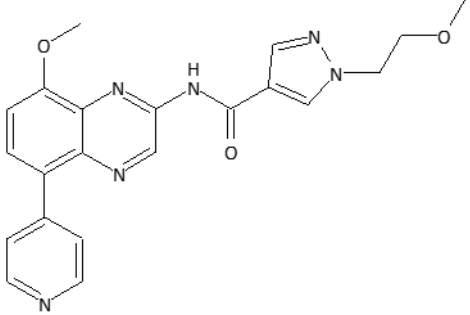
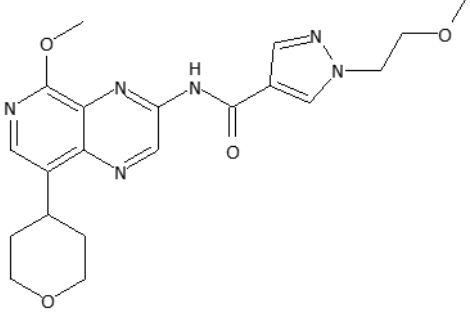
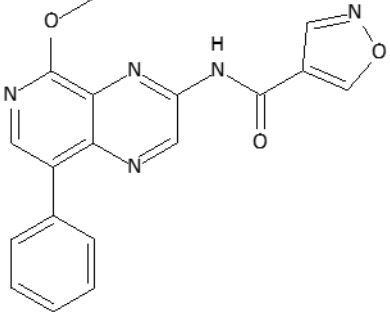
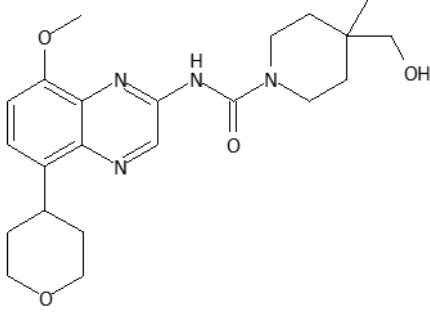
35	 <p>The structure shows a quinoxaline core with a methoxy group at position 8 and a phenyl group at position 5. The nitrogen at position 2 is substituted with a 1,3-tiazol-5-ylcarbamoyl group.</p>	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida
36	 <p>The structure shows a quinoxaline core with a methoxy group at position 8 and a phenyl group at position 5. The nitrogen at position 2 is substituted with a 2-methyl-1,3-tiazol-5-ylcarbamoyl group.</p>	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida
37	 <p>The structure shows a quinoxaline core with a methoxy group at position 8 and a 4H-1,2,4-triazol-3-yl group at position 5. The nitrogen at position 2 is substituted with a 4-hydroxy-1,2,4-triazol-3-ylcarbamoyl group.</p>	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
38	 <p>The structure shows a quinoxaline core with a methoxy group at position 8 and a 4-fluorophenyl group at position 5. The nitrogen at position 2 is substituted with a 4-hydroxy-1-methylpiperidine-1-ylcarbamoyl group.</p>	N-[5-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-4-hidróxi-4-metilpiperidina-1-carboxamida

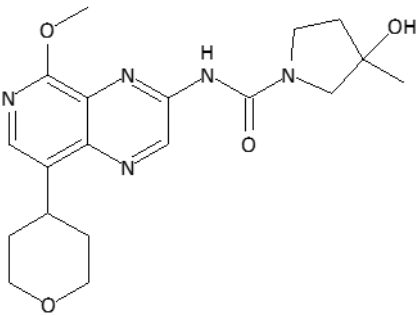
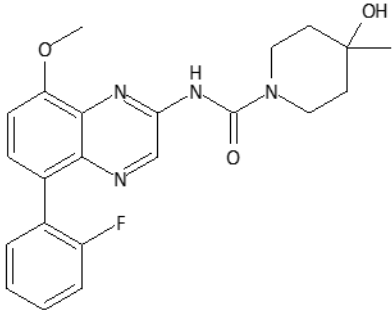
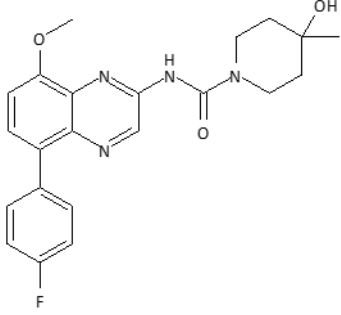
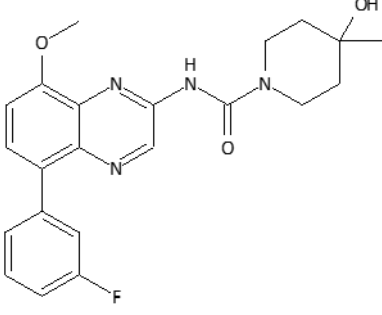
39		[5-metóxi-8-(tetra-hidro-piran-4-il)-pirido[3,4-b]pirazin-3-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
40		N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida
41		[8-metóxi-5-(6-metil-piridazin-3-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
42		[8-metóxi-5-(6-metil-piridazin-3-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 1-(2-Metóxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico

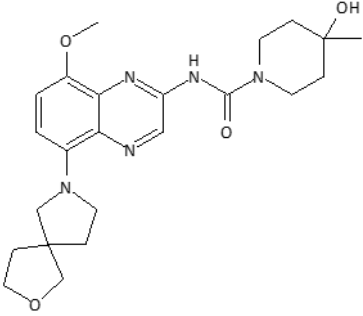
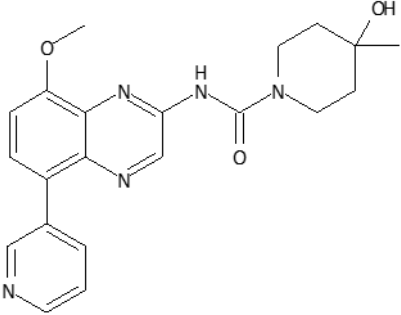
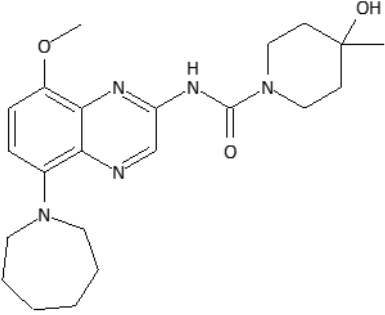
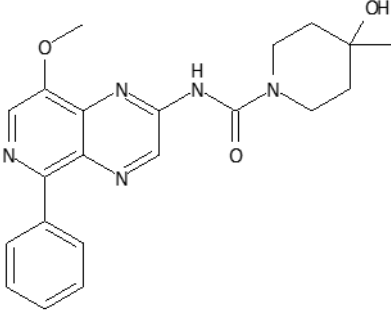
43		(8-metóxi-5-piridin-4-il-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 1-(2-metóxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
44		[5-metóxi-8-(tetra-hidropiran-4-il)-pirido[3,4-b]pirazin-3-il]-amida de ácido 1-(2-metóxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
45		(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-amida de ácido isoxazol-4-carboxílico
46		[8-metóxi-5-(tetra-hidropiran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 4-hidroximetil-4-metil-piperidina-1-carboxílico

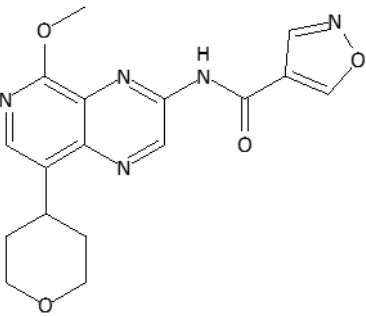
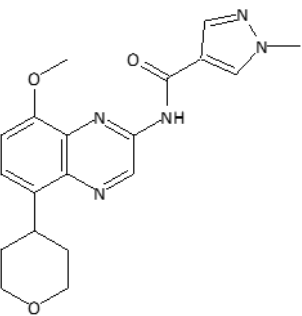
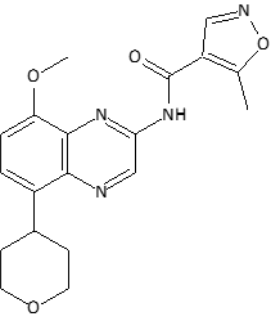
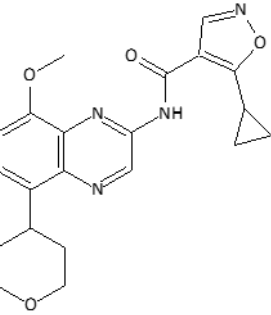
47		[5-metóxi-8-(tetra-hidro-piran-4-il)-pirido[3,4-b]pirazin-3-il]-amida de ácido 3-hidróxi-3-metil-pirrolidina-1-carboxílico
48		[5-(2-fluoro-fenil)-8-metóxi-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
49		[5-(4-fluoro-fenil)-8-metóxi-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
50		[5-(3-fluoro-fenil)-8-metóxi-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico

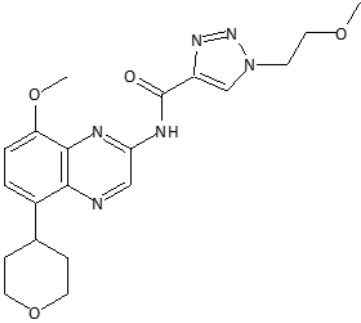
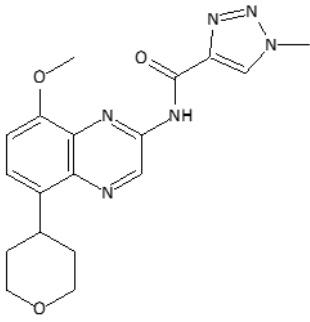
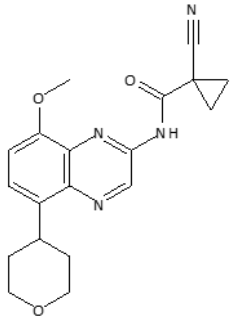
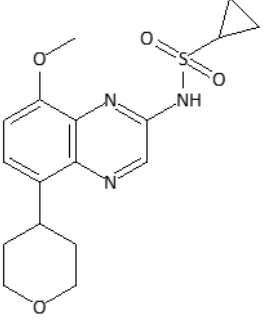
51		[8-metóxi-5-(2-oxa-7-azaespiro[4.4]non-7-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
52		(8-metóxi-5-piridin-3-il)-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
53		(5-azepan-1-il-8-metóxi)-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
54		(8-metóxi-5-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-2-il)-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico

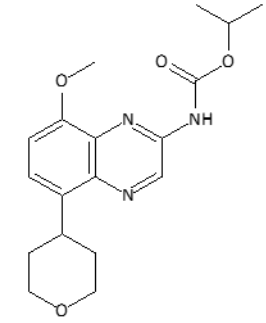
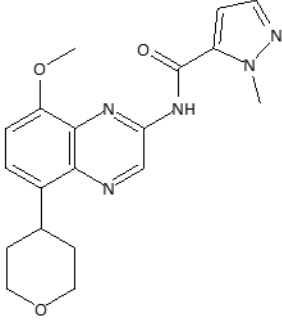
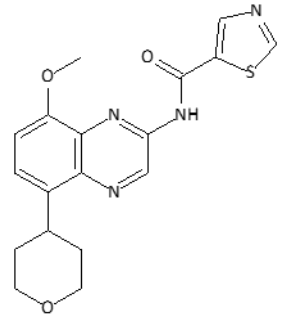
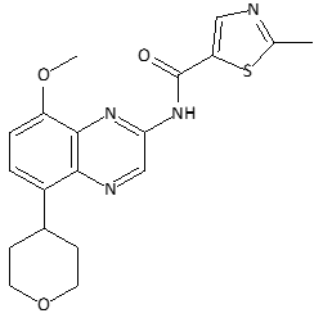
55		[5-metóxi-8-(tetra-hidro-piran-4-il)-pirido[3,4-b]pirazin-3-il]-amida de ácido isoxazol-4-carboxílico
56		[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
57		[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico
58		[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 5-ciclopropil-isoxazol-4-carboxílico

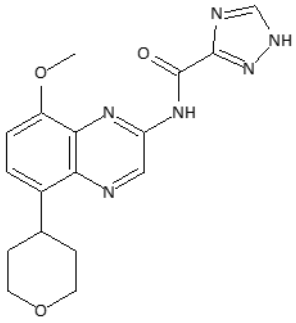
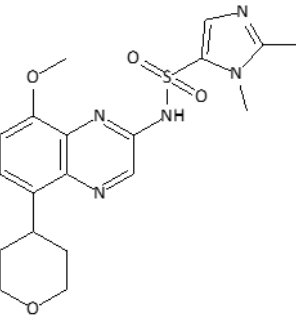
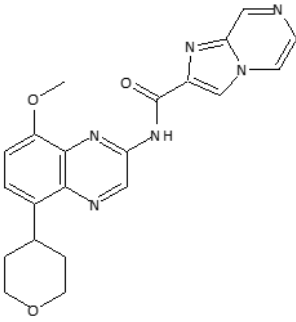
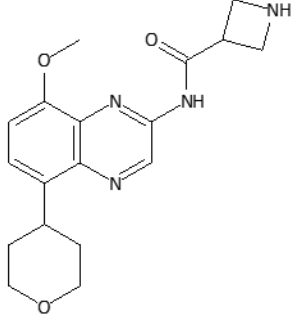
59		[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 1-(2-metóxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
60		[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
61		[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 1-ciano-ciclopropanocarboxílico
62		[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido ciclopropanossulfônico

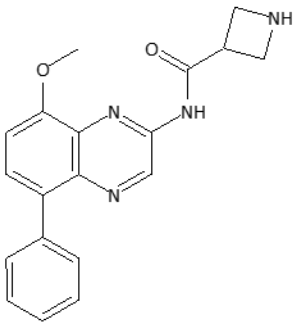
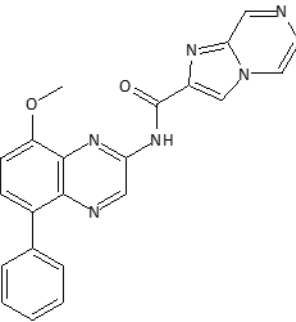
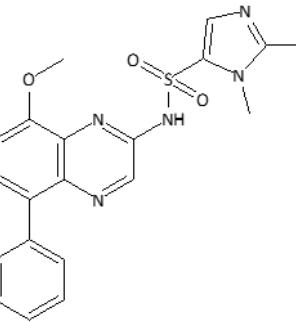
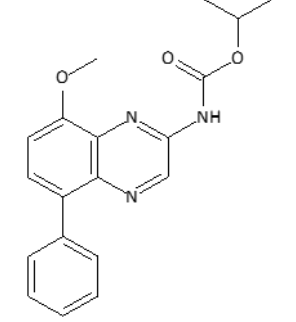
63		Éster isopropílico de ácido [8-metóxi-5-(tetra-hidropiran-4-il)-quinoxalin-2-il]-carbâmico
64		[8-metóxi-5-(tetra-hidropiran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
65		[8-metóxi-5-(tetra-hidropiran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido tiazol-5-carboxílico
66		[8-metóxi-5-(tetra-hidropiran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico

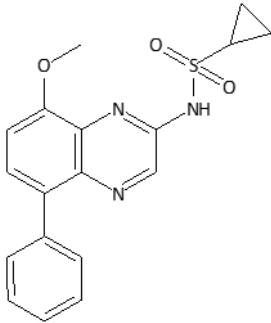
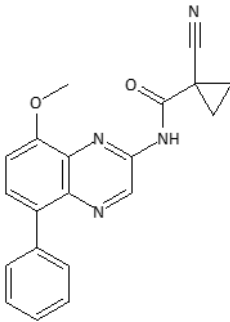
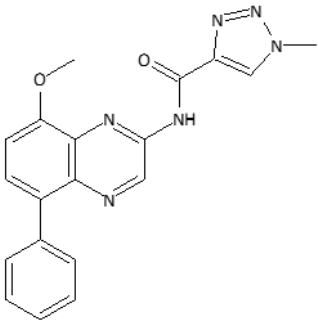
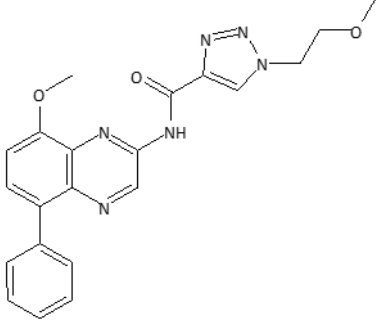
67		[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]- amida de ácido 1H- [1,2,4]triazol-3-carboxílico
68		[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]- amida de ácido 2,3- dimetil-3H-imidazol-4- sulfônico
69		[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]- amida de ácido imi- dazo[1,2-a]pirazina-2- carboxílico
70		[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]- amida de ácido azetidina- 3-carboxílico

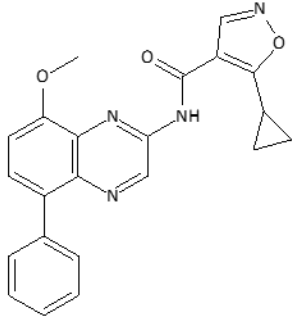
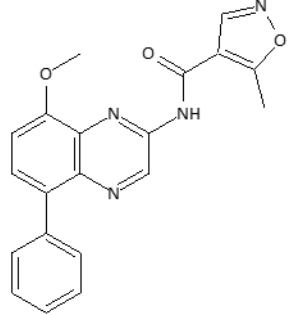
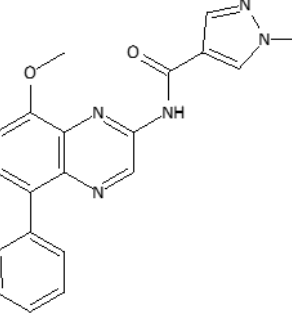
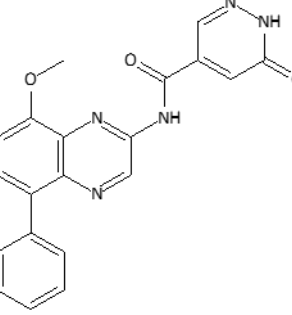
71		(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido azetidina-3-carboxílico
72		(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico
73		(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 2,3-dimetil-3H-imidazol-4-sulfônico
74		Éster isopropílico de ácido (8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-carbâmico

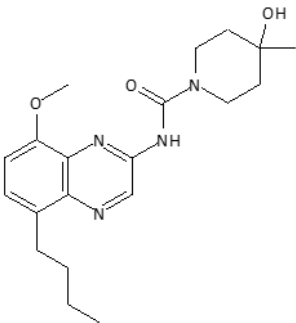
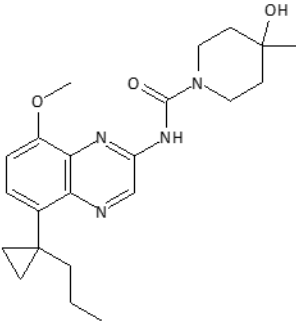
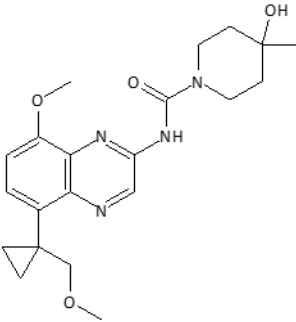
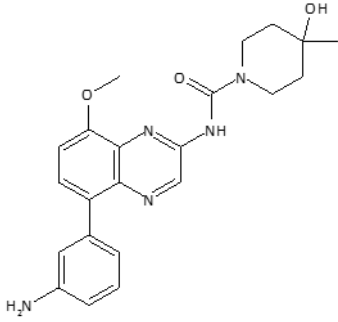
75		(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido ciclopropanossulfônico
76		(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 1-ciano-ciclopropanocarboxílico
77		(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
78		(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 1-(2-metóxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

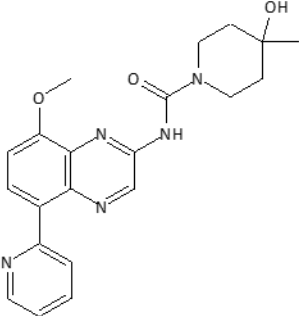
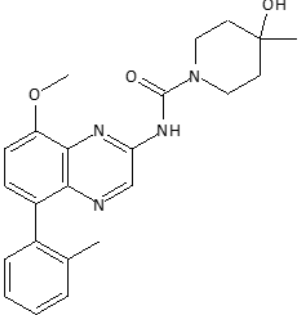
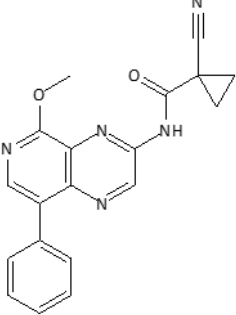
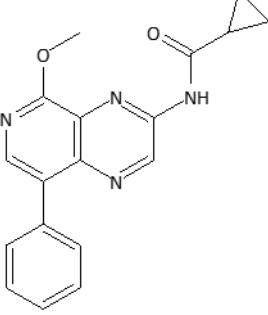
79		(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 5-ciclopropil-isoxazol-4-carboxílico
80		(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico
81		(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
82		(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 6-oxo-1,6-di-hidropiridazina-4-carboxílico

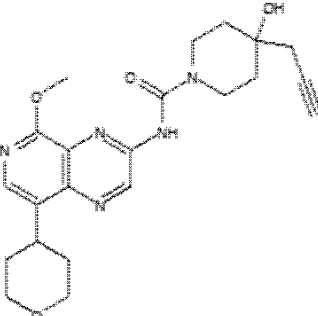
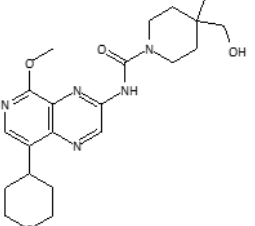
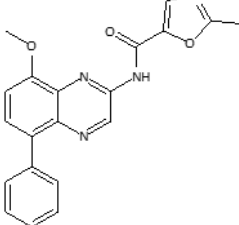
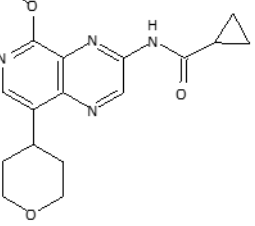
83		(5-butyl-8-metóxi-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
84		[8-metóxi-5-(1-propil-ciclopropil)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
85		[8-metóxi-5-(1-metoximetil-ciclopropil)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
86		[5-(3-amino-fenil)-8-metóxi-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico

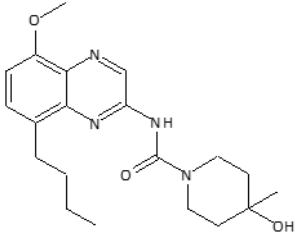
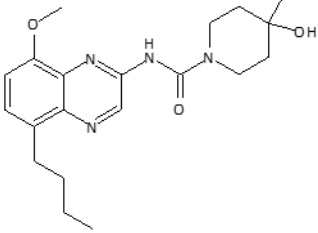
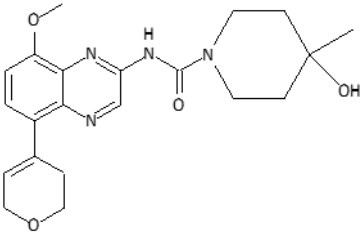
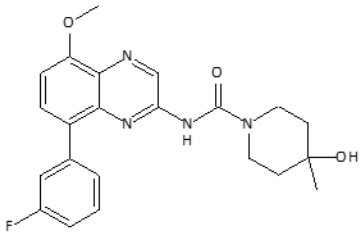
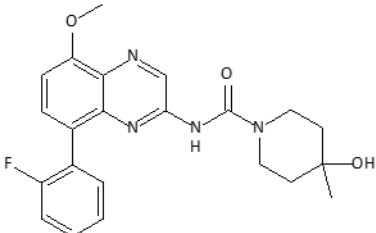
87	 <p>The structure shows a pyridine ring fused to a benzene ring. The pyridine ring has a methoxy group at position 8 and a carbonyl group at position 2. The benzene ring has a phenyl group at position 5. The carbonyl group is attached to a nitrogen atom, which is further attached to a cyclopropane ring via a sulfonamide group (-SO₂-cyclopropane).</p>	(8-metóxi-5-piridin-2-il-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
88	 <p>The structure is similar to the one in row 87, but instead of a sulfonamide group, the carbonyl group is attached to a nitrogen atom which is further attached to a cyclopropane ring via a nitrile group (-C≡N).</p>	(8-metóxi-5-o-tolil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
89	 <p>The structure features a pyrido[3,4-b]pyridazine ring system. It has a methoxy group at position 5 and a phenyl group at position 8. At position 3, there is a carbonyl group attached to a nitrogen atom, which is further attached to a 1-cyano-2-methylimidazole ring.</p>	(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-amida de ácido 1-ciano-ciclopropanocarboxílico
90	 <p>The structure is similar to the one in row 89, but instead of a 1-cyano-2-methylimidazole ring, it is attached to a 2-(2-methoxyethyl)imidazole ring.</p>	(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-amida de ácido ciclopropanocarboxílico

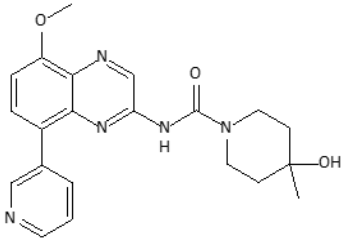
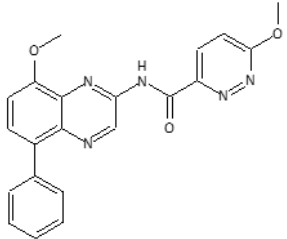
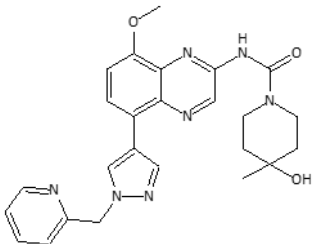
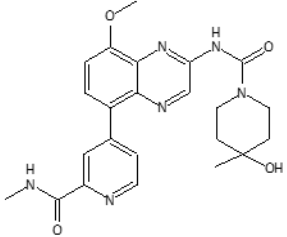
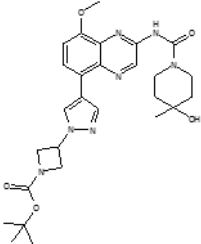
91		N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-2-oxa-7-azaespiro[4.4]nonano-7-carboxamida
92		4-hidroxi-N-[8-metóxi-5-(piridin-4-il)quinoxalin-2-il]-4-metilpiperidina-1-carboxamida
93		3-hidroxi-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-3-metilpirrolidina-1-carboxamida
94		N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida

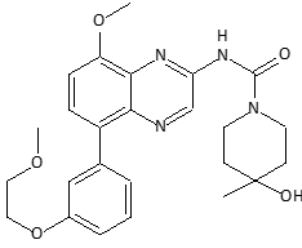
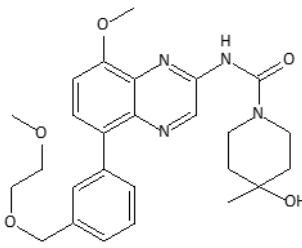
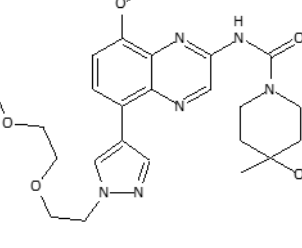
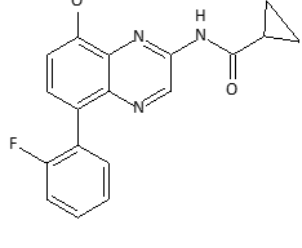
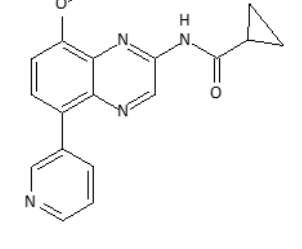
95	 <p>The structure shows a quinoxaline core with a methoxy group at position 8 and a butyl group at position 5. At position 2, there is a carboxamide group attached to a 4-hydroxy-4-methylpiperidine ring.</p>	4-(hidroximetil)-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-4-metilpiperidina-1-carboxamida
96	 <p>The structure features a quinoxaline core with a methoxy group at position 8 and a butyl group at position 5. At position 2, a carboxamide group is attached to a spiro[3.3]heptane ring system that has two carbonyl groups at the 2-position.</p>	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-2,2-dioxo-2lambda6-tia-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida
97	 <p>The structure consists of a quinoxaline core with a methoxy group at position 8 and a butyl group at position 5. At position 2, a carboxamide group is attached to a pyridazine ring that has a methoxyethyl group at position 3.</p>	6-metóxi-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]piridazina-3-carboxamida
98	 <p>The structure shows a quinoxaline core with a methoxy group at position 8 and a butyl group at position 5. At position 2, a carboxamide group is attached to a 1H-pyrazole ring that has a methoxyethyl group at position 1 and an amino group at position 4.</p>	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida

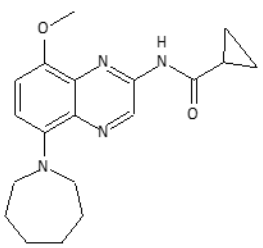
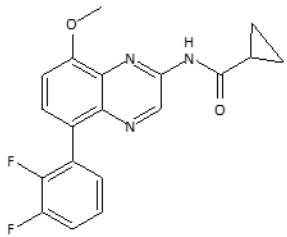
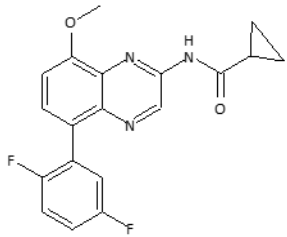
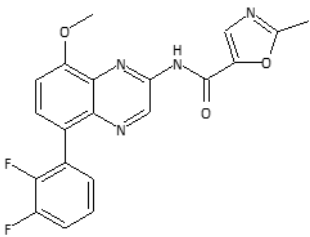
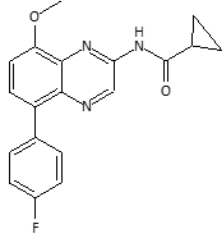
99	 <p>The structure shows a quinoxaline core with a methoxy group at position 8 and a phenyl ring at position 5. The nitrogen at position 2 is substituted with a piperidine ring. The piperidine ring has a hydroxyl group at position 4 and a prop-2-yn-1-yl group at position 1. The nitrogen of the piperidine ring is part of a carboxamide group.</p>	4-hidróxi-N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-4-(prop-2-in-1-il)piperidina-1-carboxamida
100	 <p>The structure shows a quinoxaline core with a methoxy group at position 8 and a phenyl ring at position 5. The nitrogen at position 2 is substituted with a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring has a hydroxyl group at position 3 and a methyl group at position 3. The nitrogen of the pyrrolidine ring is part of a carboxamide group.</p>	3-hidróxi-N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida
101	 <p>The structure shows a quinoxaline core with a methoxy group at position 8 and a phenyl ring at position 5. The nitrogen at position 2 is substituted with a piperidine ring. The piperidine ring has a hydroxymethyl group at position 4 and a methyl group at position 4. The nitrogen of the piperidine ring is part of a carboxamide group.</p>	4-(hidroximetil)-N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida
102	 <p>The structure shows a quinoxaline core with a methoxy group at position 8 and a phenyl ring at position 5. The nitrogen at position 2 is substituted with an 8-oxa-2-azaespiro[4.5]decano-2-yl group. The nitrogen of the spiro ring is part of a carboxamide group.</p>	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-8-oxa-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxamida

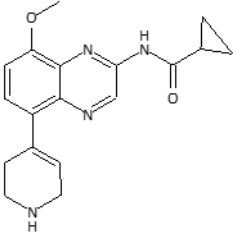
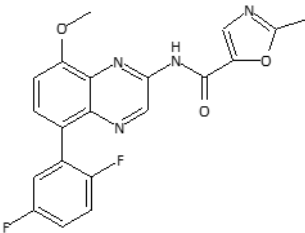
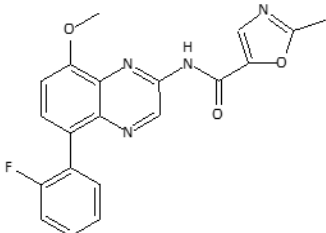
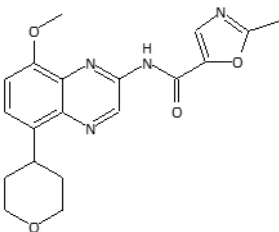
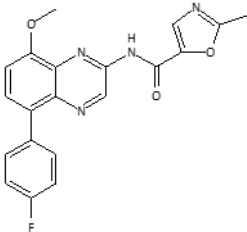
103		[5-metóxi-8-(tetra-hidro-piran-4-il)-pirido[3,4-b]pirazin-3-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-prop-2-inil-piperidina-1-carboxílico
104		[5-metóxi-8-(tetra-hidro-piran-4-il)-pirido[3,4-b]pirazin-3-il]-amida de ácido 4-hidroximetil-4-metil-piperidina-1-carboxílico
105		N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
106		[5-metóxi-8-(tetra-hidro-piran-4-il)-pirido[3,4-b]pirazin-3-il]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico

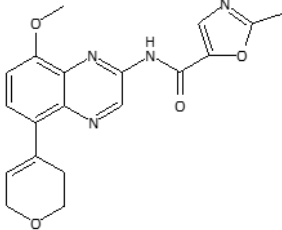
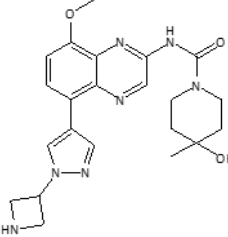
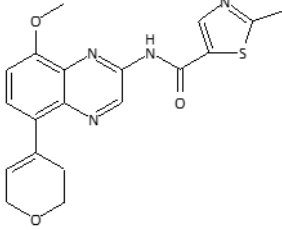
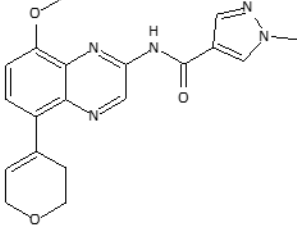
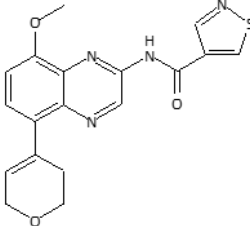
107		N-(8-butil-5-metoxiquinoxalin-2-il)-4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carboxamida
108		N-(5-butil-8-metoxiquinoxalin-2-il)-4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carboxamida
109		N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carboxamida
110		N-[8-(3-fluorofenil)-5-metoxiquinoxalin-2-il]-4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carboxamida
111		N-[8-(2-fluorofenil)-5-metoxiquinoxalin-2-il]-4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carboxamida

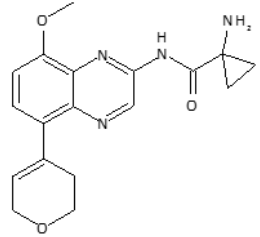
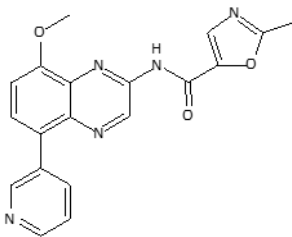
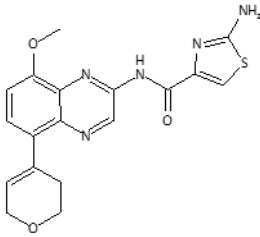
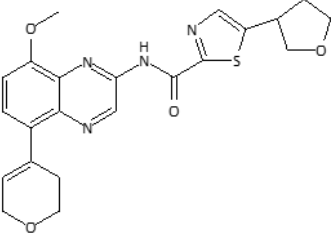
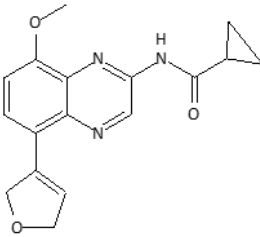
112		4-hidroxi-N-[5-metóxi-8-(piridin-3-il)quinoxalin-2-il]-4-metilpiperidina-1-carboxamida
113		6-metóxi-N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)piridazina-3-carboxamida
114		4-hidroxi-N-(8-metóxi-5-{1-[(piridin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-il}quinoxalin-2-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida
115		4-{2-[(4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)amino]-8-metoxiquinoxalin-5-il}-N-metilpiridina-2-carboxamida
116		3-(4-{2-[(4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)amino]-8-metoxiquinoxalin-5-il}-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butila

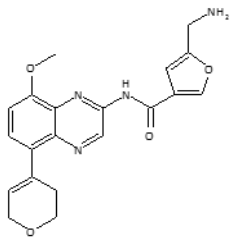
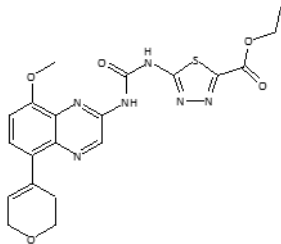
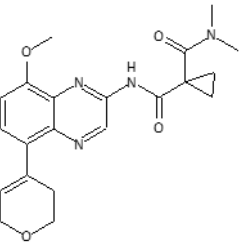
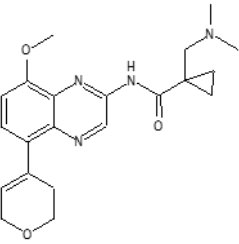
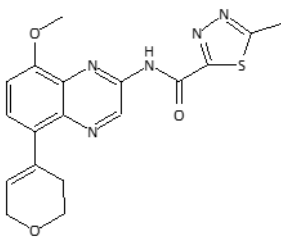
117		4-hidroxi-N-(8-metóxi-5-[3-(2-metoxietóxi)fenil]-quinoxalin-2-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida
118		4-hidroxi-N-(8-metóxi-5-{3-[(2-metoxietóxi)metil]fenil}quinoxalin-2-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida
119		4-hidroxi-N-(8-metóxi-5-{1-[2-(2-metoxietóxi)etil]-1H-pirazol-4-il}quinoxalin-2-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida
120		N-[5-(2-fluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida
121		N-[8-metóxi-5-(piridin-3-il)quinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida

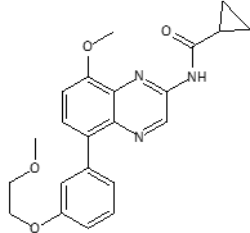
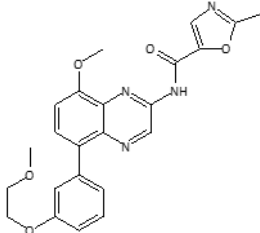
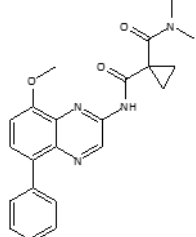
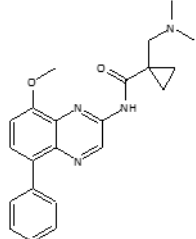
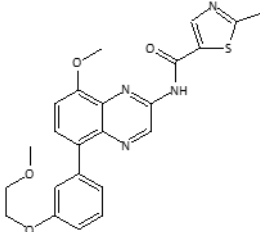
122		N-[5-(azepan-1-yl)-8-metoxiquinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida
123		N-[5-(2,3-difluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida
124		N-[5-(2,5-difluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida
125		N-[5-(2,3-difluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
126		N-[5-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida

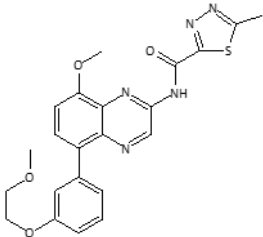
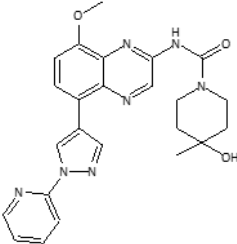
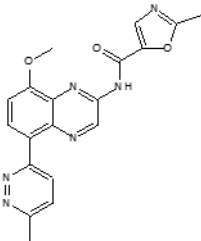
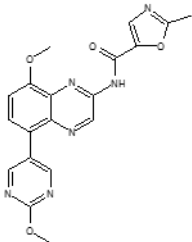
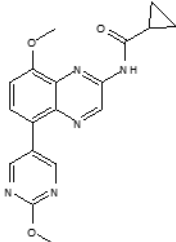
127		N-[8-metóxi-5-(1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)quinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida
128		N-[5-(2,5-difluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
129		N-[5-(2-fluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
130		N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
131		N-[5-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida

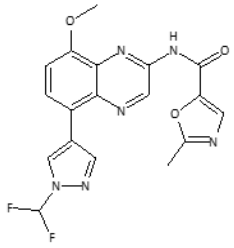
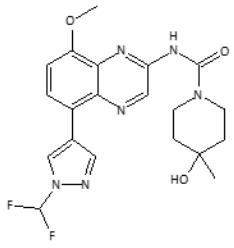
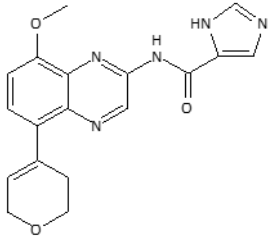
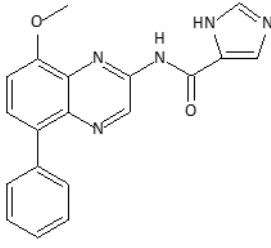
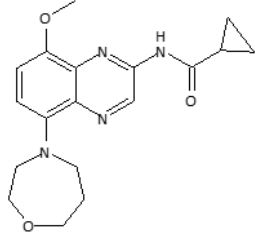
132		N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
133		N-{5-[1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-8-metoxiquinoxalin-2-il}-4-hidróxi-4-metilpiperidina-1-carboxamida
134		N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida
135		N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
136		N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-1,2-tiazol-4-carboxamida

137		1-amino-N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]ciclopropano-1-carboxamida
138		N-[8-metóxi-5-(piridin-3-il)quinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
139		2-amino-N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida
140		N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-5-(oxolan-3-il)-1,3-tiazol-2-carboxamida
141		N-[5-(2,5-di-hidrofuran-3-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida

142		5-(aminometil)-N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]furan-3-carboxamida
143		5-([5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]carbamoil)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etila
144		N'1-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-N1,N1-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
145		N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-1-[(dimetilamino)metil]-ciclopropano-1-carboxamida
146		N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

147		N-(8-metóxi-5-[3-(2-metoxietóxi)fenil]quinoxalin-2-il)ciclopropanocarboxamida
148		N-(8-metóxi-5-[3-(2-metoxietóxi)fenil]quinoxalin-2-il)-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
149		N'1-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-N1,N1-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
150		1-[(dimetilamino)metil]-N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)ciclopropano-1-carboxamida
151		N-(8-metóxi-5-[3-(2-metoxietóxi)fenil]quinoxalin-2-il)-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida

152		N-(8-metóxi-5-[3-(2-metoxietóxi)fenil]quinoxalin-2-il)-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
153		4-hidróxi-N-{8-metóxi-5-[1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]quinoxalin-2-il}-4-metilpiperidina-1-carboxamida
154		N-[8-metóxi-5-(6-metilpiridazin-3-il)quinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
155		N-[8-metóxi-5-(2-metoxipirimidin-5-il)quinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
156		N-[8-metóxi-5-(2-metoxipirimidin-5-il)quinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida

157		N-[5-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-8-metoxiquinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
158		N-[5-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-8-metoxiquinoxalin-2-il]-4-hidróxi-4-metilpiperidina-1-carboxamida
159		N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-1H-imidazol-5-carboxamida
160		N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-1H-imidazol-5-carboxamida
161		N-[8-metóxi-5-(1,4-oxazepan-4-il)quinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida

No.	MW	[M+H] +1
1	251,29	252
2	392,46	393
3	255,28	256
4	441,49	442
5	400,48	401
6	396,45	397
7	401,46	402
8	441,49	442
9	421,50	422
10	424,50	425
11	408,46	409
12	420,51	422
13	412,49	413
14	393,44	394
15	386,45	387
16	368,39	369
17	414,50	416
18	432,50	433
19	395,42	396
20	411,46	412
21	416,48	417
22	378,43	379
23	406,48	407
24	418,49	419
25	404,47	405
26	424,48	425
27	393,44	394
28	379,42	380
29	407,47	408
30	426,51	428
31	301,34	302
32	355,31	356
33	413,48	414
34	417,47	418
35	400,44	401

36	404,43	405
37	381,39	382
38	259,31	260
39	386,45	387
40	386,45	387
41	406,48	407
42	403,44	404
43	360,37	361
44	359,39	360
45	319,36	320
46	359,39	360
47	362,41	363
48	376,44	377
49	346,35	347
50	410,45	411
51	401,46	402
52	327,38	328
53	408,46	409
54	419,44	420
55	404,43	405
56	412,45	413
57	347,33	348
58	414,51	416
59	387,44	388
60	410,45	411
61	410,45	411
62	410,45	411
63	441,53	443
64	393,45	394
65	413,52	415
66	393,45	394
67	355,35	356
68	367,41	368
69	368,39	369
70	394,43	395
71	412,45	413
72	368,40	369

73	352,39	353
74	363,44	364
75	345,40	346
76	367,41	368
77	370,43	371
78	384,46	385
79	354,37	355
80	417,49	418
81	404,43	405
82	342,40	343
83	334,38	335
84	396,41	397
85	409,47	410
86	337,38	338
87	355,42	356
88	344,37	345
89	360,38	361
90	404,43	405
91	386,41	387
92	360,37	361
93	359,39	360
94	373,37	374
95	372,47	373
96	398,51	400
97	400,48	401
98	407,47	408
99	393,45	394
100	406,49	407
101	345,36	346
102	320,35	321
103	425,49	426
104	415,49	416
105	360,37	361
106	328,37	329
107	372,47	373
108	372,47	373
109	398,46	399

110	410,45	411
111	410,45	411
112	393,44	394
113	387,40	388
114	473,53	475
115	450,50	451
116	537,62	539
117	466,54	468
118	480,56	482
119	484,55	486
120	337,35	338
121	320,35	321
122	340,42	341
123	355,34	356
124	355,34	356
125	396,35	397
126	337,35	338
127	324,38	325
128	396,35	397
129	378,36	379
130	368,39	369
131	378,36	379
132	366,38	367
133	437,50	439
134	382,44	383
135	365,39	366
136	368,42	369
137	340,38	341
138	361,36	362
139	383,43	384
140	438,51	440
141	311,34	312
142	380,40	381
143	456,48	457
144	396,44	397
145	382,46	383
146	383,43	384

147	393,44	394
148	434,45	435
149	390,44	391
150	376,46	377
151	450,52	452
152	451,50	453
153	459,51	461
154	376,37	377
155	392,37	393
156	351,36	352
157	400,34	401
158	432,43	433
159	351,36	352
160	345,36	346
161	342,40	343

Tabela 3 – Perfis de RMN dos compostos da presente invenção [00175] Os N^{os} aqui relacionados correspondem à numeração dos compostos divulgados na tabela 2

No.	RMN
2	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9,94 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,61 – 7,55 (m, 3H), 7,49 – 7,33 (m, 3H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,85 – 3,77 (m, 2H), 3,35 – 3,23 (m, 2H), 1,54 – 1,45 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
4	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,79 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,27 – 8,25 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,67 – 7,64 (m, 1H), 7,64 – 7,61 (m, 2H), 7,50 – 7,46 (m, 2H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 5,5, 1,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,78 – 3,74 (m, 4H), 3,67 – 3,63 (m, 4H).
6	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 10,28 – 9,85 (m, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,86 – 3,80 (m, 2H), 3,34 – 3,24 (m, 2H), 1,53 – 1,44 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
7	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 10,15 – 9,94 (m, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 1H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 4,00 – 3,89 (m, 7H), 3,87 – 3,76 (m, 2H), 3,53 – 3,36 (m, 4H), 3,35 – 3,23 (m, 2H), 1,54 – 1,43 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
8	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,48 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,88 – 8,87 (m, 1H), 8,28 (dd, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 – 7,61 (m, 2H), 7,50 – 7,46 (m, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,74 – 3,71 (m, 4H), 3,69 – 3,65 (m, 4H).

9	1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) 11,65 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,38-7,92 (m, 3H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,01-3,88 (m, 2H), 3,76-3,61 (m, 1H), 3,57-3,41 (m, 4H), 2,14 (s, 6H), 1,98-1,64 (m, 4H).
10	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9,98 – 9,85 (m, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,00 – 3,94 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,92 – 3,85 (m, 3H), 3,55 (td, J = 11,5, 2,4 Hz, 2H), 3,23 – 3,15 (m, 2H), 2,82 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 1,84 – 1,71 (m, 4H), 1,66 (td, J = 12,8, 4,5 Hz, 2H), 1,57 – 1,51 (m, 2H).
12	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,61 (s, 1H), 10,49 – 10,42 (m, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,22 – 8,19 (m, 2H), 7,73 – 7,70 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,03 – 3,98 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,98 – 3,91 (m, 1H), 3,61 – 3,54 (m, 2H), 2,74 (d, J = 4,8 Hz, 6H), 1,89 – 1,75 (m, 4H).
13	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9,64 – 9,44 (m, 1H), 9,36 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,01 – 3,95 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,92 – 3,84 (m, 1H), 3,83 – 3,77 (m, 2H), 3,61 – 3,46 (m, 8H), 1,95 – 1,70 (m, 8H).
14	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 10,14 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,97 – 8,94 (m, 2H), 8,42 – 8,39 (m, 2H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,82 (dt, J = 13,4, 4,3 Hz, 2H), 3,34 – 3,26 (m, 2H), 1,54 – 1,44 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
15	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9,55- 9,45 (m, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,53- 8,36 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,01- 3,95 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,92- 3,85 (m, 1H), 3,59- 3,40 (m, 6H), 1,88- 1,71 (m, 6H), 1,31 (s, 3H).
16	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 10,57 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,02- 3,96 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,95- 3,88 (m, 1H), 3,56 (td, J = 11,3, 2,6 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,88- 1,72 (m, 4H).
17	1H RMN (700 MHz, DMSO-d6) ppm = 9,95- 9,86 (m, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,99- 3,96 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,91- 3,86 (m, 1H), 3,77- 3,73 (m, 2H), 3,56- 3,52 (m, 2H), 3,30- 3,25 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 1,83- 1,76 (m, 2H), 1,77- 1,71 (m, 2H), 1,50- 1,45 (m, 2H), 1,25- 1,21 (m, 2H), 0,92 (s, 3H).
18	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 10,13 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,47 (s, 4H), 4,33- 4,28 (m, 4H), 4,00- 3,96 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,92- 3,86 (m, 1H), 3,55 (td, J = 11,5, 2,4 Hz, 2H), 1,84- 1,71 (m, 4H).
19	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,06 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,30 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,03- 3,98 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,97- 3,90 (m, 1H), 3,61- 3,53 (m, 2H), 1,89- 1,74 (m, 4H).

20	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,20 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,58-8,57 (m, 1H), 8,24- 8,23 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,02- 3,97 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,96- 3,90 (m, 1H), 3,72 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,56 (td, J = 11,5, 2,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,87- 1,73 (m, 4H).
21	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9,98 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 3H), 7,48 – 7,43 (m, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,00 – 3,92 (m, 2H), 3,24 – 3,14 (m, 2H), 2,82 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 1,67 (td, J = 12,7, 4,4 Hz, 2H), 1,57 – 1,51 (m, 2H).
22	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9,55 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 3H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,79 – 3,29 (m, 4H), 1,91 – 1,75 (m, 2H), 1,31 (s, 3H).
23	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9,92 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,61 – 7,55 (m, 3H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,59 – 4,46 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,75 (dt, J = 13,5, 4,8 Hz, 2H), 3,33 – 3,24 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 1,52 – 1,43 (m, 2H), 1,27 – 1,20 (m, 2H), 0,92 (s, 3H).
24	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9,62 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,60 - 7,57 (m, 3H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,68 - 3,41 (m, 8H), 1,87 - 1,73 (m, 2H), 1,54 - 1,49 (m, 4H).
25	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9,69 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 7,60 – 7,57 (m, 3H), 7,48 – 7,43 (m, 2H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,84 – 3,76 (m, 2H), 3,74 – 3,40 (m, 6H), 1,97 – 1,82 (m, 4H).
26	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 10,27 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,61 – 7,57 (m, 3H), 7,48 – 7,44 (m, 2H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,48 (s, 4H), 4,37 – 4,24 (m, 4H), 3,99 (s, 3H).
27	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 10,23 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,90-3,75 (m, 2H), 3,31-3,22 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
28	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 9,88 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,83-3,36 (m, 4H), 2,01-1,73 (m, 2H), 1,32 (s, 3H).
29	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) 10,24 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 1H), 4,57 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,76 (dt, J = 13,5, 4,9 Hz, 2H), 3,31- 3,24 (m, 1H), 3,20 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,57-1,37 (m, 2H), 1,28-1,12 (m, 2H), 0,93 (s, 3H).

30	1H RMN (700 MHz, DMSO-d6) ppm = 9,65 – 9,51 (m, 1H), 9,38 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,01 – 3,96 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,89 (tt, J = 11,8, 3,9 Hz, 1H), 3,66 – 3,62 (m, 2H), 3,57 – 3,52 (m, 4H), 3,67 – 3,27 (m, 4H), 1,87 – 1,76 (m, 4H), 1,76 – 1,71 (m, 2H), 1,55 – 1,49 (m, 4H).
31	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,24 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,01- 3,96 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,93- 3,86 (m, 1H), 3,55 (td, J = 11,4, 2,7 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,86- 1,71 (m, 4H).
32	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,52 (s, 1H), 8,08 - 7,69 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,00 - 3,95 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,84 - 3,75 (m, 1H), 3,51 (td, J = 11,6, 2,2 Hz, 2H), 1,84 - 1,73 (m, 2H), 1,72 - 1,65 (m, 2H).
33	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,44 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05-8,00 (m, 2H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,52-7,39 (m, 6H), 4,15 (s, 3H), 3,52 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,20 (s, 6H).
34	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9,39 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,05-3,87 (m, 2H), 3,20 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 1,67 (td, J = 12,4, 11,4, 4,0 Hz, 2H), 1,55 (d, J = 13,2 Hz, 2H).
35	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,78 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,68 (dt, J = 8,2, 1,2 Hz, 2H), 7,54-7,42 (m, 5H), 4,53 (s, 2H), 4,14 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 3,36 (s, 3H).
36	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,47 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,69-7,64 (m, 2H), 7,51 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,46-7,41 (m, 1H), 4,34 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,73 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H).
37	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 13,38 – 13,34 (m, 1H), 11,96 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,02 – 3,97 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,96 – 3,90 (m, 1H), 3,57 (td, J = 11,5, 2,4 Hz, 2H), 1,87 – 1,74 (m, 4H).
41	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 10,02 - 9,90 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 4H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,79 (dt, J = 13,2, 4,2 Hz, 2H), 3,33 - 3,23 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,51 - 1,45 (m, 4H), 1,15 (s, 3H).
42	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,24 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,59 - 8,57 (m, 1H), 8,25 - 8,23 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 4,33 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,73 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H).
43	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 10,64 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

44	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,23 - 11,21 (m, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,55 - 8,53 (m, 1H), 8,22 - 8,21 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,63 - 7,60 (m, 2H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).
45	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,59 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,58 (m, 2H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,17 - 2,10 (m, 1H), 0,94 - 0,85 (m, 4H).
46	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,54 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 2H), 7,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 3H), 4,14 (s, 3H), 4,03 (s, 3H).
47	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,92 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,39 - 9,37 (m, 1H), 9,03 - 9,00 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 4,04 (s, 3H).
48	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,79 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,73 (s, 3H).
49	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 14,99 - 14,73 (m, 1H), 10,75 - 10,59 (m, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,85 - 8,72 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 2H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 4,04 (s, 3H).
50	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 10,03 - 9,90 (m, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,81 (dt, J = 13,1, 4,2 Hz, 2H), 3,36 - 3,22 (m, 2H), 1,53 - 1,45 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
51	1H RMN (400MHz, DMSO, ppm): 10,1 (s,1H), 9,39 (s,1H), 8,03 (s,1H), 4,36(s,1H), 4,04 (s,3H), 3,99-3,96 (m,2H), 3,82-3,79 (m,2H), 3,70-3,64 (m,1H), 3,55-3,50 (m,2H), 3,29-3,25 (m,2H), 1,91-1,73 (m,4H), 1,55-1,45 (m,4H), 1,15 (s,3H).
52	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,54 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,01 - 3,95 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,94 - 3,86 (m, 1H), 3,55 (td, J = 11,4, 2,7 Hz, 2H), 2,16 - 2,09 (m, 1H), 1,86 - 1,70 (m, 4H), 0,94 - 0,85 (m, 4H).
56	1H RMN (400MHz, DMSO, ppm): 11,41 (s,1H), 9,83 (s,1H), 8,58 (s,1H), 8,24 (s,1H), 8,11 (s,1H), 4,35 (t,J=5,2,2H) ,4,06-3,97 (m,5H), 3,74-3,68 (m,3H) ,3,57-3,52 (m,2H), 3,26 (s,3H), 1,95-1,75 (m,4H).
60	1H RMN (700 MHz, DMSO-d6) d 10,13 - 9,88 (m, 1H), 9,13 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,84 - 3,77 (m, 2H), 3,31 - 3,25 (m, 2H), 1,51 - 1,44 (m, 4H), 1,15 (s, 3H).
62	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) d 10,15 - 9,91 (m, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,85 - 3,79 (m, 2H), 3,33 - 3,26 (m, 2H), 1,53 - 1,44 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).

64	1H RMN (700 MHz, DMSO-d6) d 10,13 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,22 – 9,20 (m, 1H), 8,91 – 8,88 (m, 1H), 8,84 – 8,81 (m, 1H), 8,14 (dd, J = 8,0, 5,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,84 – 3,79 (m, 2H), 3,32 – 3,25 (m, 2H), 1,52 – 1,45 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
65	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) d 11,87 – 11,24 (m, 1H), 10,29 – 10,21 (m, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,16 – 7,79 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,85 – 3,66 (m, 6H), 3,35 – 3,25 (m, 2H), 2,11 – 2,00 (m, 4H), 1,79 – 1,72 (m, 4H), 1,53 – 1,44 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
68	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,22 - 11,18 (m, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,54 - 8,52 (m, 1H), 8,22 - 8,20 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,01 - 3,95 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,94 - 3,91 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,60 - 3,52 (m, 2H), 1,87 - 1,71 (m, 4H).
71	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) d 10,98 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,02 - 3,97 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,80 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,56 (td, J = 11,5, 2,5 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,87 - 1,74 (m, 4H).
78	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) d 11,75 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,04 – 3,97 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,99 – 3,90 (m, 1H), 3,71 – 3,54 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,87 – 1,73 (m, 4H).
86	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 10,80 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 – 7,58 (m, 2H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,96 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
88	1H RMN (700 MHz, DMSO-d6) d 11,26 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 – 7,59 (m, 2H), 7,48 – 7,45 (m, 2H), 7,40 – 7,37 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 1,85 – 1,83 (m, 2H), 1,76 – 1,74 (m, 2H).
89	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 10,96 – 10,90 (m, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 2H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,04 (s, 3H).
90	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) d 11,02 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 – 7,61 (m, 2H), 7,50 – 7,46 (m, 2H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 4,68 – 4,65 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,82 – 3,79 (m, 2H), 3,29 (s, 3H).
94	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 13,38 – 13,32 (m, 1H), 11,98 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 – 7,60 (m, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 3H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 4,04 (s, 3H).
102	1H RMN (400MHz,DMSO,ppm): 11,82 (s,1H), 9,79 (s,1H), 8,25 (s,1H), 7,65 (t,J=0,8,2H), 7,51-7,42 (m,3H), 4,12 (s,3H), 2,09-2,19 (m,1H), 0,92-0,91 (m,4H).
103	1H RMN (400MHz,DMSO,ppm): 10,19 (s,1H), 9,40 (s,1H), 8,04 (s,1H), 4,67 (s,1H), 4,03 (s,3H), 4,01-3,88 (m,4H), 3,74-3,63 (m,1H), 3,58-3,45(m,2H), 3,19 (t,J=12,4Hz,2H), 2,84 (t,J=2,6Hz,1H), 2,33

	(d,J=2,7Hz,2H), 1,88 (dd,J=12,4,4,2Hz,2H), 1,78 (d,J=12,6Hz,2H), 1,66 (td,J=12,8,4,4Hz,2H) ,1,54 (d,J=13,3Hz,2H).
104	1H RMN (400MHz,DMSO,ppm): 10,15 (s,1H), 9,40 (s,1H), 8,04(s,1H), 4,56 (t,J=5,4Hz,1H) ,4,03 (s,3H) ,3,98 (dd,J=11,2,4,1Hz,2H) ,3,74 (dd,J=11,9,6,9Hz,2H) ,3,66 (d,J=11,9Hz,1H), 3,53 (d,J=2,2Hz,2H), 3,27 (d,J=10,3Hz, 2H), 3,19 (d,J=5,5Hz,2H) ,1,88 (dd,J=12,4,4,2Hz,2H), 1,79-1,76 (m,2H), 1,55-1,40 (m,2H), 1,31-1,17 (m,2H) ,0,92 (s,3H).
105	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,66 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 2H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).
106	1H RMN (400MHz,DMSO,ppm): 11,74 (s,1H), 9,81 (s,1H) ,8,09(s,1H), 4,07 (s,3H), 4,00-3,96 (m,2H), 3,71-3,65 (m,1H) ,3,56-3,50 (m,2H) ,2,11-2,08 (m,1H) ,1,92-1,76(m,4H) ,0,91-0,95 (m,4H).
107	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) d 9,62 - 9,55 (m, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,80 (dt, J = 12,6, 4,0 Hz, 2H), 3,33 - 3,26 (m, 2H), 3,01 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,67 - 1,60 (m, 2H), 1,54 - 1,45 (m, 4H), 1,33 (h, J = 7,3 Hz, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
108	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) d 10,02 - 9,82 (m, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (dt, J = 13,8, 4,5 Hz, 2H), 3,33 - 3,24 (m, 2H), 3,04 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,65 - 1,58 (m, 2H), 1,52 - 1,44 (m, 4H), 1,33 (h, J = 7,4 Hz, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
110	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) d 9,64 – 9,56 (m, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 3H), 7,21 – 7,15 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,79 – 3,73 (m, 2H), 3,30 – 3,23 (m, 2H), 1,51 – 1,42 (m, 4H), 1,14 (s, 3H).
111	1H RMN (700 MHz, DMSO-d6) d 9,60 – 9,51 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,29 – 7,25 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,74 – 3,70 (m, 2H), 3,26 – 3,20 (m, 2H), 1,48 – 1,41 (m, 4H), 1,13 (s, 3H).
112	1H RMN (700 MHz, DMSO-d6) d 9,91 (s, 1H), 9,37 – 9,36 (m, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,94 – 8,92 (m, 1H), 8,89 – 8,87 (m, 1H), 8,15 (dd, J = 8,2, 5,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,11 – 4,04 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,23 – 3,18 (m, 2H), 1,91 – 1,87 (m, 2H), 1,85 – 1,80 (m, 2H), 1,65 (s, 3H).
113	1H RMN (700 MHz, DMSO-d6) d 11,12 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,29 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 - 7,62 (m, 2H), 7,51 - 7,47 (m, 3H), 7,41 - 7,39 (m, 2H), 4,18 (s, 3H), 4,05 (s, 3H).
114	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) d 9,98 - 9,94 (m, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,62 - 8,61 (m, 1H), 8,56 - 8,54 (m, 1H), 8,15 - 8,14 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,78 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,30 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 - 7,12 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,84 - 3,78 (m, 2H), 3,32 - 3,25 (m, 2H), 1,52 - 1,45 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).

115	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 10,05 - 10,02 (m, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,80 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,70 - 8,67 (m, 1H), 8,29 - 8,27 (m, 1H), 7,85 (dd, J = 5,0, 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,85 - 3,77 (m, 2H), 3,34 - 3,25 (m, 2H), 2,86 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,53 - 1,44 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
116	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 9,95 - 9,92 (m, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,55 - 8,54 (m, 1H), 8,22 - 8,21 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,35 - 5,28 (m, 1H), 4,36 - 4,29 (m, 3H), 4,24 - 4,16 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,85 - 3,77 (m, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 2H), 1,53 - 1,45 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,16 (s, 3H).
117	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) d 10,00 - 9,95 (m, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 2H), 6,97 - 6,94 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,15 - 4,12 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,84 - 3,78 (m, 2H), 3,70 - 3,67 (m, 2H), 3,33 - 3,32 (m, 3H), 3,32 - 3,25 (m, 2H), 1,52 - 1,44 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
118	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) d 10,00 - 9,95 (m, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,51 (m, 1H), 7,51 - 7,48 (m, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 1H), 7,33 - 7,30 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,83 - 3,78 (m, 2H), 3,61 - 3,59 (m, 2H), 3,51 - 3,48 (m, 2H), 3,32 - 3,25 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 1,52 - 1,44 (m, 4H), 1,15 (s, 3H).
119	1H RMN (700 MHz, DMSO-d6) d 9,96 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,32 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,84 - 3,79 (m, 4H), 3,55 - 3,53 (m, 2H), 3,44 - 3,41 (m, 2H), 3,36 - 3,27 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,52 - 1,46 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
120	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,60 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,16 - 2,09 (m, 1H), 0,91 - 0,85 (m, 4H).
121	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,67 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,21 - 9,19 (m, 1H), 8,89 - 8,86 (m, 1H), 8,82 (dt, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,2, 5,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,13 (quint, J = 6,3 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,1 Hz, 4H).
122	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,78 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,17 - 8,05 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,88 - 3,73 (m, 4H), 2,18 - 2,04 (m, 5H), 1,79 - 1,74 (m, 4H), 0,92 (d, J = 6,1 Hz, 4H).
123	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) d 11,65 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,15 - 2,10 (m, 1H), 0,92 - 0,86 (m, 4H).
124	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,62 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 - 7,25 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 0,93 - 0,85 (m, 4H).
125	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) d 11,73 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

126	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,61 - 11,58 (m, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 3H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,17 - 2,10 (m, 1H), 0,94 - 0,86 (m, 4H).
127	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,60 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,28 - 9,21 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,99 - 5,96 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,81 - 3,74 (m, 2H), 3,36 - 3,29 (m, 2H), 2,91 - 2,85 (m, 2H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 0,93 - 0,86 (m, 4H).
128	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,70 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).
129	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,73 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).
130	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,66 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,02 - 3,97 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,96 - 3,88 (m, 1H), 3,56 (td, J = 11,4, 2,7 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,87 - 1,72 (m, 4H).
131	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,72 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).
132	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,67 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,05 - 6,02 (m, 1H), 4,26 (q, J = 2,8 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,86 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,67 - 2,62 (m, 2H), 2,54 (s, 3H).
133	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) d 10,12 - 9,94 (m, 1H), 9,50 - 9,42 (m, 1H), 9,40 - 9,33 (m, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,53 (quint, J = 7,6 Hz, 1H), 4,43 - 4,36 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 3,85 - 3,78 (m, 2H), 3,33 - 3,26 (m, 2H), 1,53 - 1,44 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
134	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,82 - 11,76 (m, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,04 - 6,01 (m, 1H), 4,26 (q, J = 2,7 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,86 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,67 - 2,61 (m, 2H).
135	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,22 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,54 - 8,53 (m, 1H), 8,22 - 8,21 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,04 - 6,01 (m, 1H), 4,26 (q, J = 2,7 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,68 - 2,62 (m, 2H).
136	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,72 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,06 - 6,03 (m, 1H), 4,27 (q, J = 2,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,87 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,69 - 2,63 (m, 2H).
137	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 10,84 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,88 - 8,80 (m, 3H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,04 - 6,00 (m, 1H), 4,26 (q, J = 2,7 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,85 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,66 - 2,61 (m, 2H), 1,83 - 1,78 (m, 2H), 1,50 - 1,45 (m, 2H).

138	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,83 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,24 – 9,21 (m, 1H), 8,92 – 8,88 (m, 1H), 8,84 – 8,80 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,15 – 8,10 (m, 1H), 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).
139	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) d 10,55 – 10,47 (m, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,06 – 6,03 (m, 1H), 4,26 (q, J = 2,7 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,86 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,67 – 2,62 (m, 2H).
140	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,80 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,05 – 6,02 (m, 1H), 4,26 (q, J = 2,7 Hz, 2H), 4,07 (dd, J = 8,2, 7,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,96 – 3,79 (m, 6H), 2,68 – 2,62 (m, 2H), 2,47 – 2,37 (m, 1H), 2,21 – 2,12 (m, 1H).
141	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,58 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,99 – 6,97 (m, 1H), 5,12 – 5,08 (m, 2H), 4,80 – 4,76 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,17 – 2,10 (m, 1H), 0,94 – 0,86 (m, 4H).
142	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,42 - 11,39 (m, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,73 - 8,72 (m, 1H), 8,54 - 8,44 (m, 3H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,14 - 7,12 (m, 1H), 6,05 - 6,02 (m, 1H), 4,26 (q, J = 2,8 Hz, 2H), 4,15 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,86 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,67 - 2,62 (m, 2H).
143	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) d 13,32 – 13,16 (m, 1H), 11,16 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,06 – 6,03 (m, 1H), 4,42 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,26 (q, J = 2,7 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,86 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,67 – 2,61 (m, 2H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
144	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 10,55 – 10,49 (m, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,03 – 6,00 (m, 1H), 4,25 (q, J = 2,7 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,85 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,08 – 2,68 (m, 6H), 2,66 – 2,60 (m, 2H), 1,61 – 1,57 (m, 2H), 1,31 – 1,27 (m, 2H).
145	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 10,83 (s, 1H), 9,68 – 9,59 (m, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,04 – 6,00 (m, 1H), 4,26 (q, J = 2,7 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,85 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,52 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 4,9 Hz, 6H), 2,65 – 2,60 (m, 2H), 1,60 – 1,56 (m, 2H), 1,25 – 1,21 (m, 2H).
146	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,57 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,06 – 6,03 (m, 1H), 4,27 (q, J = 2,7 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,87 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,68 – 2,63 (m, 2H).
147	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) d 11,59 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37 – 7,33 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18 – 7,14 (m, 2H), 6,97 – 6,94 (m, 1H), 4,16 – 4,12 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,70 – 3,67 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,17 – 2,10 (m, 1H), 0,93 – 0,85 (m, 4H).

148	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) d 11,68 – 11,64 (m, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 2H), 7,19 – 7,17 (m, 2H), 6,99 – 6,96 (m, 1H), 4,16 – 4,14 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,70 – 3,67 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).
149	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) d 10,58 – 10,51 (m, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 – 7,58 (m, 2H), 7,48 – 7,44 (m, 2H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,09 – 2,85 (m, 6H), 1,61 – 1,58 (m, 2H), 1,31 – 1,28 (m, 2H).
150	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) d 10,87 – 10,85 (m, 1H), 9,69 – 9,61 (m, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 – 7,58 (m, 2H), 7,48 – 7,44 (m, 2H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,53 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 4,8 Hz, 6H), 1,61 – 1,57 (m, 2H), 1,25 – 1,22 (m, 2H).
151	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) d 11,82 – 11,77 (m, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 2H), 7,19 – 7,16 (m, 2H), 6,99 – 6,96 (m, 1H), 4,16 – 4,14 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,70 – 3,67 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,73 (s, 3H).
152	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) d 11,61 – 11,59 (m, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,20 – 7,17 (m, 2H), 6,99 – 6,96 (m, 1H), 4,17 – 4,14 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,70 – 3,68 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,87 (s, 3H).
153	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) d 10,03 – 9,95 (m, 1H), 9,36 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 9,35 – 9,32 (m, 1H), 8,54 – 8,52 (m, 1H), 8,50 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,05 – 7,98 (m, 2H), 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,87 – 3,80 (m, 2H), 3,35 – 3,27 (m, 2H), 1,54 – 1,46 (m, 4H), 1,17 (s, 3H).
154	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,81 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).
156	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,64 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 2,17 – 2,10 (m, 1H), 0,94 – 0,86 (m, 4H).
157	1H RMN (700 MHz, DMSO-d6) d 11,72 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 59,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).
158	1H RMN (700 MHz, DMSO-d6) d 10,03 – 10,00 (m, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 59,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,84 – 3,80 (m, 2H), 3,32 – 3,27 (m, 2H), 1,52 – 1,46 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
160	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta 10,79 - 10,66 (m, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,37 - 8,17 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 4,04 (s, 3H).
161	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11,66 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,74 – 7,48 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,01 – 3,95 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,83 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,82 – 3,69 (m, 4H), 2,26 – 2,16 (m, 2H), 2,17 – 2,10 (m, 1H), 0,94 – 0,87 (m, 4H).

Exemplo 2: Preparação dos compostos da presente invenção e métodos analíticos

[00176] Todos os solventes utilizados estavam disponíveis comercialmente e foram utilizados sem purificação adicional. As reações foram tipicamente operadas com solventes anidros sob uma atmosfera inerte de nitrogênio. A cromatografia em coluna rápida foi de uma forma geral realizada utilizando sílica gel 60 (tamanho de partícula de 0,035 a 0,070 mm).

[00177] Todas as experiências de RMN foram registradas no Bruker Mercury Plus 400 RMN Spectrometer equipado com uma sonda Bruker 400 BBFO em 400 MHz para a RMN de prótons ou no Bruker Mercury Plus 300 RMN Spectrometer equipado com uma sonda Bruker 300 BBFO em 300 MHz para RMN de prótons. Todos os solventes deuterados continham tipicamente 0,03% a 0,05% v/v de tetrametilsilano, que foi utilizado como o sinal de referência (definido em ppm = 0,00 tanto para ^1H quanto para ^{13}C).

[00178] As análises de LC-MS foram executadas em uma máquina SHIMADZU LC-MS que consiste em um sistema UFLC 20-AD e detector LCMS 2020 MS ou em uma série Agilent Technologies 1200. A coluna usada e as condições são descritas em diferentes métodos de HPLC. A temperatura da coluna estava a 40 °C com a taxa de fluxo mencionada. O detector Diode Array foi explorado de 200 a 400 nm. O espectrômetro de massa foi equipado com uma fonte iônica de eletropulverização (ES) operada em um modo positivo ou negativo. O espectrômetro de massa foi explorado entre m/z 90 a 900 com um tempo de varredura de 0,6 s.

[00179] 1. N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida

a. 1-Bromo-4-metóxi-2,3-dinitro-benzeno

[00180] Em um balão de 3 bocas de 250 ml foi colocado 1-bromo-4-

metóxi-2-nitrobenzeno (50,0 g, 205 mmol) em ácido sulfúrico (100 ml). Ácido nítrico (24 ml, 530 mmol) foi adicionado por gotejamento com agitação a 0 °C. A solução foi agitada durante 1 h na temperatura ambiente e suprimida com 1000 ml de água gelada. A solução foi extraída duas vezes com 1000 ml de acetato de etila, as camadas orgânicas combinadas foram secadas por sulfato de sódio anidro e concentradas para secura. O material bruto foi recristalizado a partir de acetato de etila/hexano (2:3) para resultar em 20,0 g (32%) de 1-bromo-4-metóxi-2,3-dinitrobenzeno como um sólido amarelo. Ponto de fusão: 150 a 153 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm = 8,19 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H). HPLC/MS (pureza) 91%. Rt 1,73 min (método A). [M + H]⁺ 276,8, 278,9.

Procedimento geral para reações Suzuki:

b. 4-(4-Metóxi-2,3-dinitro-fenil)-3,6-di-hidro-2H-pirano

[00181] Em um reator com tanque de pressão de 350 ml expurgado e mantido com uma atmosfera inerte de argônio, foi colocado 1-bromo-4-metóxi-2,3-dinitrobenzeno, 91% (15,7 g, 51,4 mmol), 2-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, 95% (13,7 g, 61,7 mmol), complexo de Pd(dppf)Cl₂ diclorometano, 95% (4,42 g, 5,14 mmol), carbonato de potássio (8,53 g, 61,7 mmol, dissolvido em água (12 ml)), etanol (31,6 ml) e tolueno (316 ml). A mistura foi agitada durante 1 h a 100°C, esfriada para a temperatura ambiente e concentrada para secura sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etila/benzila: 1/1) para produzir 13,0 g (86%) de 4-(4-metóxi-2,3-dinitrofenil)-3,6-di-hidro-2H-pirano como um sólido cor laranja. HPLC/MS (pureza) 95%. Rt 1,17 min (método B). [M + H]⁺ 281,2.

c. 3-Metóxi-6-(tetra-hidro-piran-4-il)-benzeno-1,2-diamina

[00182] Em um balão de 250 ml foi colocado Paládio/carbono, 10% (4,00 g, 3,76 mmol), metanol (100 ml) e 4-(4-metóxi-2,3-dinitrofenil)-

3,6-di-hidro-2H-pirano, 95% (10,5 g, 33,9 mmol). A mistura foi agitada durante 15 h a 35°C sob uma atmosfera de hidrogênio. Os sólidos foram extraídos por filtração e descartados. O filtrado foi evaporado para secar e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etila/hexano, 70/30) para produzir 4,51 g (58%) de 3-metóxi-6-(oxan-4-il)benzeno-1,2-diamina como um sólido amarelo. Ponto de fusão: 116 a 117°C. ¹H RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) 6,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,65 - 3,53 (m, 2H), 3,46 (s, 4H), 2,82 - 2,64 (m, 1H), 1,93 - 1,73 (m, 4H). HPLC/MS (pureza) 97%. Rt 1,01 min (método C). [M + H]⁺ 223,1.

Procedimento geral para ciclização do anel de quinoxalina

d. 8-Metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-1H-quinoxalin-2-ona

[00183] 3-Metóxi-6-(tetra-hidro-piran-4-il)-benzeno-1,2-diamina, 97% (3,41 g, 15,8 mmol) foi dissolvida em metanol (80 ml), glioxilato de etila, solução em tolueno 50% (9,64 ml, 94,7 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a 80 °C durante 2 h. A mistura de reação foi evaporada para secar e o material bruto foi triturado com acetato de etila. O sólido formado foi extraído por filtração e purificado por cromatografia rápida (acetato de etila/ciclo-hexano, gradiente) para produzir 1,62 g (31%) de um sólido incolor. HPLC/MS (pureza) 80%. Rt 1,79 min (método D). [M + H]⁺ 261,1.

Procedimento geral para introduzir cloro

e. 2-Cloro-8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalina

[00184] 8-Metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-1H-quinoxalin-2-ona, 80% (1,62 g, 4,98 mmol) foi dissolvida em cloreto de fosforila (27,1 g, 177 mmol) na temperatura ambiente e a mistura foi agitada a 105 °C durante 3 h. Após o esfriamento para a temperatura ambiente a mistura foi dividida entre solução de NaHCO₃ aquosa saturada e diclorometano e agitada mais 1 h na RT. A camada orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída três vezes com diclorometano. A camada orgânica

combinada foi secada por sulfato de sódio, filtrada e o filtrado foi evaporado para secar para fornecer 1,74 g (100%) do composto do título como um sólido amarelo. HPLC/MS (pureza) 80%. Rt 2,36 min (método D). $[M + H]^+$ 279,1.

Procedimento geral para sintetizar amino-quinoxalinas

f. 8-Metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-ilamina

[00185] Em um tubo de alta pressão 2-cloro-8-metóxi-5-(tetra-hidropiran-4-il)-quinoxalina, 80% (1,74 g, 4,98 mmol) foi dissolvida em THF (20 ml). A esta mistura solução de amônia em água, 32% (60 ml) e iodeto de cobre(I) (500 mg, 2,62 mmol) foram adicionados, o vaso foi lacrado e a mistura foi agitada a 140 °C durante 4 h (max. 21 bar de pressão). Após esfriamento para a temperatura ambiente a mistura foi evaporada para secar e purificada por cromatografia rápida (acetato de etila/ciclo-hexano, gradiente) para produzir 1,00 g (60%) de um sólido incolor. HPLC/MS (pureza) 79%. Rt 1,71 min (método D). $[M + H]^+$ 260,1.

Procedimento geral para a formação de amida

g. N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida

[00186] 8-Metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-ilamina, 79% (100 mg, 0,305 mmol), ácido 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico (67,4 mg, 0,396 mmol), cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (75,9 mg, 0,396 mmol, hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (53,5 mg, 0,396 mmol) foram dissolvidos em N,N-dimetilformamida (5,00 ml). N-Etil-di-isopropilamina (0,13 ml, 0,762 mmol) foi adicionada na temperatura ambiente e a mistura agitada na temperatura ambiente durante 3 dias. A mistura de reação foi evaporada para secar e purificada por cromatografia rápida com acetonitrila/água e as frações pré-purificadas novamente com diclorometano/água para produzir 6,00 mg (5%) do composto do título como um sólido bege claro. ¹H RMN (500

MHz, DMSO-d6) ppm = 11,20 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,58 - 8,57 (m, 1H), 8,24 - 8,23 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,02 - 3,97 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,96 - 3,90 (m, 1H), 3,72 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,56 (td, J = 11,5, 2,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,87 - 1,73 (m, 4H). HPLC/MS (pureza) 100%. Rt 2,26 min (método D). [M + H]⁺ 272,1

[00187] 2. 4-Hidróxi-N-[8-metóxi-5-(piridin-4-il)quinoxalin-2-il]-4-metilpiperidina-1-carboxamida

h. 4-(4-Metóxi-2,3-dinitro-fenil)piridina

[00188] Em um reator com tanque de pressão de 350 ml expurgado e mantido com uma atmosfera inerte de argônio foi colocado 1-bromo-4-metóxi-2,3-dinitrobenzeno, 95% (5,00 g, 17,2 mmol), 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, 95% (4,44 g, 20,6 mmol), complexo de Pd(dppf)Cl₂ diclorometano, 90% (1,56 g, 1,72 mmol), carbonato de potássio (2,99 g, 20,6 mmol, dissolvido em água (2 ml)), etanol (10 ml) e tolueno (100 ml). A mistura foi agitada durante 15 h a 100 °C e após o esfriamento evaporada para secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etila/hexano, 80/20) para produzir 4,01 g (81%) de 4-(4-metóxi-2,3-dinitrofenil)piridina como um sólido amarelo. HPLC/MS (pureza) 95%. Rt 0,90 min (método E). [M + H]⁺ 276,1.

Procedimento geral para a redução do grupo de nitro

i. 3-Metóxi-6-piridin-4-il-benzeno-1,2-diamina

[00189] Em um balão de 250 ml foi colocado Paládio/carbono, 10% (2,13 g, 19,9 mmol), metanol (60 ml) e 4-(4-metóxi-2,3-dinitrofenil)piridina, 95% (4,00 g, 13,8 mmol). A mistura foi agitada durante 15 h sob uma atmosfera de hidrogênio em RT. Os sólidos foram extraídos por filtração e descartados. O filtrado foi evaporado para secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etila/MeOH, 95/5) para produzir 2,0 g (52%) de 3-metóxi-6-(piridin-4-

il)benzeno-1,2-diamina como um sólido amarelo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 8,57 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 6,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,33 (s, 4H), 3,78 (s, 3H). Ponto de fusão: 165-166°C. HPLC/MS (pureza) 91%. Rt 0,64 min (método A). [M + H]⁺ 216,0.

j. 8-Metóxi-5-piridin-4-il-1H-quinoxalin-2-ona

[00190] 3-Metóxi-6-piridin-4-il-benzeno-1,2-diamina, 91% (1,77 g, 7,48 mmol) e 3-metóxi-6-piridin-4-il-benzeno-1,2-diamina, 93% (2,00 g, 8,64 mmol) foram dissolvidas em metanol (80 ml), depois glioxilato de etila, solução em tolueno 50% (9,85 ml, 96,7 mmol) foram adicionados na temperatura ambiente e a mistura de reação foi agitada a 80 °C durante 3 h. A mistura foi evaporada para secura e o resíduo foi triturado com acetato de etila para fornecer uma precipitação que – após a filtração – foi ainda purificada cromatografia rápida diclorometano/etanol, gradiente) para produzir 1,80 g (44%) do composto do título como um sólido incolor. HPLC/MS (pureza) 100%. Rt 1,43 min (método D). [M + H]⁺ 254,1.

k. 2-Cloro-8-metóxi-5-piridin-4-il-quinoxalina

[00191] 8-Metóxi-5-piridin-4-il-1H-quinoxalin-2-ona (1,800 g, 7,107 mmol) foi dissolvida em cloreto de fosforila (32,7 g, 213 mmol) na temperatura ambiente e a mistura foi agitada a 105 °C durante 3 h. Após esfriamento para a temperatura ambiente a mistura foi dividida entre solução de NaHCO₃ aquosa saturada e diclorometano e agitada mais 1 h na RT. O precipitado foi extraído por filtração para fornecer 870 mg (34%) do composto do título como um sólido amarelo. HPLC/MS (pureza) 75%. Rt 1,89 min (método D). [M + H]⁺ 254,1.

l. 8-Metóxi-5-piridin-4-il-quinoxalin-2-ilamina

[00192] Em um tubo de alta pressão 2-cloro-8-metóxi-5-piridin-4-il-quinoxalina, 75% (870 mg, 2,40 mmol) foi dissolvida em THF (20 ml). A esta mistura solução de amônia em água, 32% (50 ml) e iodeto de cobre(I) (229 mg, 1,20 mmol) foram adicionados, o vaso foi lacrado e a

mistura foi agitada a 140 °C durante 5 h (max. 21 bar de pressão). Após esfriamento para a temperatura ambiente a mistura foi evaporada para secar e purificada por cromatografia rápida (acetato de etila/ciclo-hexano, gradiente) para produzir 140 mg (23%) de um sólido incolor. HPLC/MS (pureza) 100%. Rt 1,33 min (método D). $[M + H]^+$ 253,1.

Procedimento geral para a formação de ureia

m. 4-hidróxi-N-[8-metóxi-5-(piridin-4-il)quinoxalin-2-il]-4-metilpiperidina-1-carboxamida

[00193] 8-Metóxi-5-piridin-4-il-quinoxalin-2-ilamina (140 mg, 0,555 mmol) e 1,1'-carbonildiimidazol (117 mg, 0,721 mmol) foram colocados em suspensão em diclorometano (4 ml) e agitados a 70 °C durante 20 h. 4-Metilpiperidin-4-ol (83,1 mg, 0,721 mmol) foi depois adicionado a 70 °C e a mistura foi agitada durante mais 3 h a 70 °C. A mistura de reação foi evaporada para secar e diretamente purificada por cromatografia rápida (água/acetonitrila, gradiente). Algumas gotas de solução de 1 N HCl foram adicionadas ao produto contendo reservatórios para produzir 21,0 mg (9%) – após a evaporação para secar – do sal de cloridrato do composto do título como um sólido amarelo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) ppm = 10,14 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,97 – 8,94 (m, 2H), 8,42 – 8,39 (m, 2H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,82 (dt, J = 13,4, 4,3 Hz, 2H), 3,34 – 3,26 (m, 2H), 1,54 – 1,44 (m, 4H), 1,16 (s, 3H). HPLC/MS (pureza) 100%. Rt 1,76 min (método D). $[M + H]^+$ 394,2.

3. 4-Hidróxi-N-[5-metóxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-il]-4-metilpiperidina-1-carboxamida

n. 5-Bromo-2-metóxi-3-nitropiridin-4-amina

[00194] Uma mistura de ácido nítrico fumegante (109 ml) e ácido sulfúrico concentrado (160 ml) foi adicionada por gotejamento a um balão contendo 5-bromo-2-metoxipiridin-4-amina (36,00 g, 177 mmol)

com agitação a 0 °C. A mistura foi agitada durante 12 h na temperatura ambiente e suprimida com água gelada (400 ml). A mistura foi extraída com DCM (4 vezes com 500 ml cada uma). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secadas por Na₂SO₄ anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (EtOAc/benzila, gradiente) para produzir 5-bromo-2-metóxi-3-nitropiridin-4-amina como um sólido amarelo (5,54 g, 13%). MS: m/z = 249,8 [M + H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H).

o. 2-Metóxi-3-nitro-5-fenilpiridin-4-amina

[00195] A uma solução de 5-bromo-2-metóxi-3-nitropiridin-4-amina (4,95 g, 20,0 mmol) em dioxano (174 ml) foi adicionado ácido fenilborônico (2,48 g, 20,4 mmol), Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (652 mg, 0,80 mmol), carbonato de potássio (5,92g, 42,9 mmol), e água (37 ml) na temperatura ambiente. Após borbulhamento de nitrogênio na mistura durante 5 minutos, a mistura foi agitada durante 16 h a 80 °C. Os sólidos foram extraídos por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (EtOAc/benzila, gradiente) para produzir 2-metóxi-3-nitro-5-fenilpiridin-4-amina como um sólido amarelo (3,96 g, 81%). MS: m/z = 246,3 [M + H]⁺.

p. 2-Metóxi-5-fenilpiridina-3,4-diamina

[00196] A uma solução de 2-metóxi-3-nitro-5-fenilpiridin-4-amina (3,96 g, 16,2 mmol) em MeOH (138 ml) foi colocado Paládio/carbono, 10% (515 mg, 4,84 mmol). A mistura foi agitada durante 16 h na temperatura ambiente sob atmosfera de H₂. Quando a reação foi realizada, os sólidos foram filtrados. O filtrado foi concentrado sob vácuo para produzir 2-metóxi-5-fenilpiridina-3,4-diamina como um sólido amarelo (3,37 g, 97%). MS: m/z = 216,3 [M + H]⁺.

q. 5-Metóxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-ol

[00197] A uma solução de 2-metóxi-5-fenilpiridina-3,4-diamina (3,37 g, 15,6 mmol) em metanol (181 ml) foi adicionado 2-oxoacetato de etila (10,86 g, 106 mmol) na temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 3 h a 80°C. Após esfriamento para a temperatura ambiente, foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (EtOAc/benzila, gradiente). Dois regio-isômeros foram coletados e a primeira fração foi identificada como 5-metóxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-ol como um sólido amarelo (750 mg, 19%). MS: $m/z = 254,0 [M + H]^+$.

r. 5-Metóxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-il 4-metilbenzeno-1-sulfonato

[00198] A uma solução de 5-metóxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-ol (750 mg, 2,97 mmol) em diclorometano (24 ml) foi adicionado cloreto de 4-metilbenzeno-1-sulfonila (616 mg, 3,25 mmol), 4-dimetilaminopiridina (39 mg, 0,28 mmol), e trietilamina (414 mg, 4,14 mmol) na temperatura ambiente. A solução foi agitada durante 2 h na temperatura ambiente e depois suprimida com água (50 ml). A mistura foi extraída com diclorometano (3 vezes com 150 ml) e as fases orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura e secadas por Na₂SO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (EtOAc/benzila, gradiente) para produzir 5-metóxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-il 4-metilbenzeno-1-sulfonato como um sólido verde (806 mg, 67%). MS: $m/z = 408,2 [M + H]^+$.

s. 5-Metóxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-amina

[00199] A uma solução de 5-metóxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-il 4-metilbenzeno-1-sulfonato (806 mg, 1,97 mmol) em dioxano (85 ml) foi adicionado carbamato de terc-butila (463 mg, 3,94 mmol), Pd(OAc)₂ (47 mg, 0,2 mmol), XPhos (198 mg, 0,39 mmol), e Cs₂CO₃ (966 mg, 2,97 mmol). Após borbulhamento de nitrogênio na mistura durante 5 minutos, a mistura foi agitada durante 16 h a 100°C. Quando a reação

foi realizada, os sólidos foram extraídos por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (EtOAc/benzila, gradiente) para produzir 5-metóxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-amina como um sólido preto (185 mg, 37%). MS: $m/z = 253,3 [M + H]^+$.

t. Fenil N-[5-metóxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-ila]

[00200] A uma solução de 5-metóxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-amina (120 mg, 0,48 mmol) em THF (50 ml) foi adicionado carbonato de sódio (252 mg, 2,38 mmol), cloroformiato de fenila (744 mg, 4,76 mmol), e piridina (188 mg, 2,38 mmol) na temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 6 h a 50 °C. Quando a reação foi realizada, os sólidos foram filtrados. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir N-[5-metóxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-il]carbamato de fenila como um sólido branco (300 mg, crude). MS: $m/z = 373,2 [M + H]^+$.

u. 4-Hidróxi-N-[5-metóxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-il]-4-metilpiperidina-1-carboxamida

[00201] A uma solução de N-[5-metóxi-8-fenilpirido[3,4-b]pirazin-3-il]carbamato de fenila (100 mg, crude) em THF (10 ml) foi adicionado 4-metilpiperidin-4-ol (31 mg, 0,27 mmol), e di-isopropilietilamina (34,0 mg, 0,27 mmol) na temperatura ambiente. A solução foi agitada durante 12 h a 60°C. Após esfriamento para a temperatura ambiente, a reação foi suprimida pela adição de água (20 ml). A mistura foi extraída com DCM (3 vezes com 50 ml). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secadas por Na₂SO₄ anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por prep-HPLC sob as seguintes condições: Coluna, XBridge Prep C18 OBD Coluna, 19 x 150 mm 5 um; MeCN em água (com 10 mmol/l NH₄HCO₃+0,1%NH₃.H₂O), 30% a 50% gradiente em 8 min; Detector, UV 254/220 nm para produzir 4-hidróxi-N-[5-metóxi-8-fenilpirido[3,4-

b]pirazin-3-il]-4-metilpiperidina-1-carboxamida como um sólido amarelo (30,0 mg, 47% para 2 etapas). HPLC: 99,3% de pureza, temperatura ambiente = 4,14 min. MS: m/z = 394,3 [M + H]⁺. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,22 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,68-7,60 (m, 2 H), 7,54-7,38 (m, 3 H), 4,37 (s, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 3,87-3,76 (m, 2 H), 3,34-3,24 (m, 2 H), 1,56-1,42 (m, 4 H), 1,16 (s, 3 H).

Métodos de HPLC:

Método A:

[00202] Shimadzu LCMS-2020; Coluna: Poroshell HPH-C18, 3,0x50 mm, 2,7 µm; fase móvel A: Água/5mM NH₄HCO₃, fase móvel B: acetonitrila; taxa de fluxo: 1,0 ml/min; Gradiente: 10%B a 95%B em 2,2 min, manter 1,0 min; comprimento de onda: 254 nm

Método B:

[00203] Shimadzu LCMS-2020; Coluna: Poroshell HPH-C18, 3,0 x 50 mm, 2,7 µm; fase móvel A: Água/5mM NH₄HCO₃, fase móvel B: acetonitrila; taxa de fluxo: 1,3 ml/min; Gradiente: 10%B a 95%B em 2,1 min, manter 0,6 min; comprimento de onda: 254 nm

Método C:

[00204] Shimadzu LCMS-2020; Coluna: Shim-pack XR-ODS, 3,0 x 50 mm, 2,2 µm; fase móvel A: Água/0,05% TFA, fase móvel B: acetonitrila/0,05% TFA; taxa de fluxo: 1,2 ml/min; Gradiente: 5%B a 100%B em 2,2 min, manter 1,0 min; comprimento de onda: 254 nm

Método D:

[00205] Agilent Technologies 1200 series; coluna: Chromolith Performance RP18e; 100 x 3 mm; fase móvel AA: água/0,1% TFA, fase móvel B: acetonitrila/0,1% TFA; Gradiente:1%B durante 0,2 min, 1%B a 100%B em 3,8 min, manter 0,4 min; taxa de fluxo: 2 ml/min, comprimento de onda: 220 nm

Método E:

[00206] Shimadzu LCMS-2020; Coluna: Shim-pack XR-ODS, 3,0x50

mm, 2,2 μ m; fase móvel A: Água/0,05% TFA, fase móvel B: acetonitrila/0,05% TFA; taxa de fluxo: 1,2 ml/min; Gradiente: 5%B a 100%B em 2,0 min, manter 0,5 min; comprimento de onda 254 nm

Exemplo 3: Compostos de teste da presente invenção para as atividades inibidoras contra receptores de adenosina humana em células recombinantes.

[00207] As atividades funcionais dos receptores humanos A_{2A} , A_{2B} , A_1 e A_3 foram determinadas pela quantificação de cAMP, sendo o segundo mensageiro para os receptores de adenosina. Para esse propósito, células HEK293 recombinantes, que expressam receptores A_{2A} ou A_{2B} humanos (ambas as Gs acopladas foram semeadas em placas de microtitulação de 394 reservatórios, compostos de teste e agonista (NECA)) foram adicionadas. Após uma incubação de 15 minutos, os reagentes de HTRF (cAMP dinâmico 2, Cis Bio) foram adicionados e os níveis celulares de cAMP foram determinados utilizando a leitora de placas ENVISION (Perkin Elmer).

[00208] Para os receptores A_1 e A_3 humanos, células de CHO recombinantes, expressando o receptor A_1 ou A_3 , foram utilizadas. Quando ambos os receptores se acoplam às proteínas G_i , o protocolo do ensaio foi adaptado:

[00209] Células foram semeadas em placas de 384 reservatórios, forskolina, compostos de teste e agonistas (CPA para A_1 - e IB-MECA para receptor A_3) foram adicionados. Após 30 min de incubação, reagentes HTRF (cAMP dinâmico 2, Cis Bio) foram adicionados e os níveis celulares de cAMP foram determinados utilizando a leitora de placas ENVISION (Perkin Elmer).

[00210] Os dados brutos obtidos foram normalizados contra o controle do inibidor e o controle neural (DMSO) e os dados normalizados foram ajustados utilizando o software GeneData.

[00211] Os compostos da presente invenção mostram uma alta se-

letividade para os receptores de adenosina A_{2A} e A_{2B} sobre os receptores de adenosina A_1 e A_3 (ver, por exemplo, os dados de alguns exemplos dos compostos da presente invenção na tabela 4).

[00212] Particularmente, em contraste com o conhecido antagonista Tozadenant do receptor de adenosina A_{2A} e derivados semelhantes de benzotiazol, os compostos da presente invenção surpreendentemente apresentam uma atividade dupla A_{2A}/A_{2B} (ver a tabela 4) que é preferível para o tratamento e/ou prevenção de doenças e distúrbios hiperproliferativos e infecciosos como divulgado acima ou os compostos da presente invenção apresentam pelo menos uma alta atividade inibidora de A_{2A} , juntamente com as outras vantagens surpreendentes aqui divulgadas, levando a uma alta eficácia no tratamento e/ou prevenção de doenças e distúrbios hiperproliferativos e infecciosos.

Tabela 4

No.	Atividade funcional do receptor A_{2A} , HEK293, cAMP, IC50 [μ M]	Atividade funcional do receptor A_{2B} , HEK293, cAMP, IC50 [μ M]	Atividade funcional do receptor A_1 , CHO, cAMP, IC50 [μ M]	Atividade funcional do receptor A_3 , CHO, cAMP, IC50 [μ M]
1	B	D	D	D
2	B	D	D	D
5	B	D	D	D
10	B	D	C	D
13	B	D	D	D
14	B	D	D	D
15	B	D	D	
16	B	D	D	D
17	B	D	D	D
18	B		D	
20	A	D	D	
21	B	C	C	D
23	B	D	D	D
27	B	D	C	D
28	B	D	C	D

29	B	C	D	D
30	B	D	D	
31	A	C	D	D
32	B	D	D	D
34	B	C	C	D
36	A	C	C	D
37	A	D	D	D
38	B	D	D	D
39	B	D	D	D
40	B	D	D	D
42	A	C	D	D
43	B	D	D	C
44	A	C	C	D
45	A	B	B	C
46	B	C	D	C
47	A	B	B	D
48	A	B	C	D
50	A	D	D	D
51	A	D	D	
52	A	C	C	D
56	A	D	D	
60	B	D	D	
62	B	D	C	
64	B	D	D	
68	A	D	D	
78	A	C	D	
86	A	C	D	D
88	B	D	D	C
102	A	B	C	C
103	A	D	D	
104	A			
105	A	B	C	C
106	A	B	C	D
108	B	D	D	
109	A	D	C	

112	B		D	
114	B	D	C	
115	B			
116	B	D	C	
117	B	D	D	
118	B	D	D	D
119	B	D	D	
120	A	B	C	C
121	B	C	C	C
122	B		D	D
123	A	B	C	C
124	A	D	C	C
125	B		C	
126	A	B	C	C
128	B		D	C
129	A	B		
130	A	B	D	
131	A	B	C	C
132	A	B	C	
134	A	B	C	D
135	A	B	B	
136	A	B	C	D
137	A	D	C	
138	B	B	A	D
139	B	D	D	
140	A	B	C	
141	B	B	C	C
142	A	D	D	
143	B	D	D	
144	B		D	
145	B		D	
146	B		D	
147	A	B	C	C
148	A	B	C	D
149	B		D	C

151	B	D	C	D
152	B			D
156	B	D	C	D
158	B		D	
159	B	B	C	
160	B	B	D	
161	B		D	

[00213] A significa que o valor de IC_{50} é < 10 nM, B significa que o valor de IC_{50} é < 100 nM, C significa que o valor de IC_{50} é < 1 μ M, D significa que o valor de IC_{50} é > 1 μ M.

Exemplo 4: Teste dos efeitos dos compostos da presente invenção contra o receptor A_{2A} humano endógeno

[00214] A atividade funcional endógena do receptor A_{2A} humano acoplado a Gs foi medida nas células T, onde este receptor é altamente expresso. A determinação da atividade do receptor foi realizada pela quantificação de cAMP, que é um segundo mensageiro para os receptores de adenosina.

[00215] Em resumo, as células Pan T humanas foram isoladas de PBMC humano (MACS Pan T Cell Isolation Kit, Miltenyi Biotec) que foram derivadas do sangue total recém-coletado. As células T foram semeadas em placas de microtitulação de 384 reservatórios e tratadas com compostos de teste. Após 10 minutos de incubação na temperatura ambiente, o agonista do receptor de adenosina A_{2A} CGS-21680 foi adicionado, e as placas foram incubadas durante mais 45 minutos. Finalmente, os reagentes de HTRF (cAMP Femto Kit, CisBio) foram adicionados aos reservatórios e, após 1 hora, os níveis celulares de cAMP foram determinados utilizando a leitora de placas ENVISION (Perkin Elmer).

[00216] Os dados brutos obtidos foram normalizados contra o controle do inibidor e o controle neutro (DMSO) e os dados normalizados

foram ajustados utilizando o software Genedata Screener.

[00217] Os compostos da presente invenção mostram que são capazes de inibir o receptor A_{2A} expresso em células T humanas que incubaram com o agonista do receptor de adenosina A_{2A} CGS-21680 (como medido por quantificação de cAMP), que é preferível para o tratamento e/ou prevenção de doenças e distúrbios hiperproliferativos e infecciosos, como divulgado acima. Portanto, os compostos da presente invenção surpreendentemente são capazes de prevenir a imunossupressão e, portanto, são capazes de sustentar a inibição induzida por células T antitumorais do crescimento tumoral, redução ou destruição de metástases e prevenção de neovascularização.

Exemplo 5: Teste das propriedades farmacocinéticas dos compostos da presente invenção em ratos e camundongos

[00218] O objetivo do estudo foi obter informações sobre as propriedades farmacocinéticas dos compostos da presente invenção em ratos/camundongos Wistar fêmeas após administração intravenosa e oral única.

Material e métodos:

Experiências com Animais (fase em vida)

[00219] Ratos/camundongos Wistar fêmeas (n = 6) receberam uma única injeção intravenosa (bolus) ou uma administração oral (por alimentação forçada) do composto testado. Doses de 0,2 e 10 mg/kg (por composto) foram administradas por via intravenosa e por via oral, respectivamente, como uma solução em DMSO (0,2%)/PEG 200 (40%)/água para administração iv e como uma suspensão em Methocel (0,5%)/Tween 20 (0,25%) em água para dosagem oral. Amostras consecutivas de sangue foram colhidas sublingualmente sob inalação de isoflurano de 3 animais por via de administração após 0,1 (somente iv), 0,25 (somente oral), 0,5, 1, 2, 4, 6 e 24 h e foram processadas posteriormente para obter plasma. Da mesma forma, amostras de urina e

fezes de 3 ratos por via de administração foram coletadas durante o intervalo de tempo de 0 a 24 horas e reunidas para análise.

Bioanalítica:

[00220] As concentrações dos compostos no plasma e fezes foram quantificadas utilizando um método UPLC com detecção espectrométrica de massa em tandem (LC-MS/MS) previamente desenvolvida no 'Institute of Drug Metabolism and Pharmacokinetics'. O sistema LC-MS/MS consistia em um Waters Acquity UPLC acoplado a um espectrômetro de massa AB Sciex API-5500 Q-trap. A separação de UPLC foi realizada em uma coluna de fase reversa (HSS T3, 1,8 μ M, 2,1 x 50 mm) utilizando um gradiente de fase móvel com ácido fórmico a 0,1% e acetonitrila como eluentes. A detecção dos compostos foi executada utilizando monitoramento de múltiplas reações no modo de ionização positiva. As amostras de plasma foram reforçadas com padrão interno (20 μ l) e o analito foi extraído da matriz usando éter terc-butil metílico (tBME). A fase orgânica foi evaporada para secura sob uma corrente de nitrogênio. O resíduo foi dissolvido em acetonitrila/ácido fórmico a 0,1% para análise de LC-MS/MS. As amostras de fezes foram homogeneizadas com 4 vezes o seu volume de uma mistura de etanol/água (4:1, v/v). Alíquotas dos extratos etanólicos aquosos foram reforçadas com padrão interno, diluídas com acetonitrila/água (1:1, v/v) e injetadas diretamente no sistema LC-MS/MS.

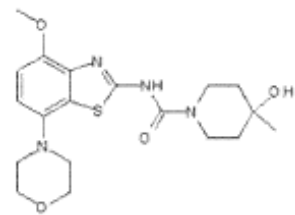
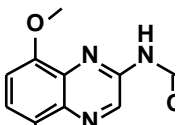
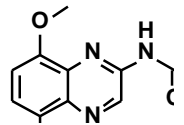
Avaliação Farmacocinética:

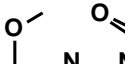
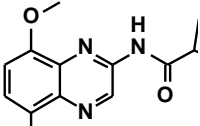
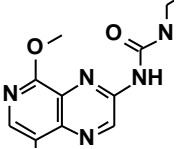
[00221] Os parâmetros farmacocinéticos C_{max} e t_{max} foram retirados dos dados observados. A área sob a curva (AUC), depuração (CL), volume (V), meia-vida ($t_{1/2}$), F e todos os valores normalizados de dose foram calculados usando o software personalizado 'DDS-TOX'. Os valores de 'DDS-TOX' foram avaliados para vários compostos e se mostraram comparáveis aos valores fornecidos pelo software validado WinNonLin. Os valores da AUC foram calculados por análise não

compartimentar, utilizando o método linear ascendente/logarítmico descendente. Os dados numéricos para concentrações plasmáticas médias e parâmetros farmacocinéticos derivados foram arredondados para 3 dígitos significativos para apresentação. Os dados de biodisponibilidade oral e excreção - expressos como % da dose - são apresentados utilizando 2 dígitos significativos.

[00222] Em comparação com o antagonista do receptor da adenosina A_{2A} conhecido Tozadenant e derivados semelhantes de benzotiazol, os compostos da presente invenção surpreendentemente apresentam melhores propriedades farmacocinéticas em camundongos como o modelo animal relevante para o câncer (ver a tabela 6), o qual é preferível para o tratamento e/ou prevenção de doenças e distúrbios hiperproliferativos e infecciosos, como descrito acima.

Tabela 6 - Dados de PK em camundongo

Nome, No.	Estrutura	CL [L/h/kg]	t1/2 [h]	Vss [L/kg]	Fezes iv [%]	CMax (iv) @ 1 mg/kg [ng/ml]
Tozadenant		88,688	0,184	2,03	23@0,2	337
2		0,339	2,37	1,13	12,5@0,2	732
5		1,18	0,92	1,24	4,2@0,2	908

10		1,09	0,55	0,811	1,8@0,2	1 090
20		1,55	0,338	0,715	<1 @ 0,2	1 220
27		0,227	2,56	0,82	6,2@0,2	983

Exemplo 6: Teste do efeito dos compostos da presente invenção sobre as células T de camundongo

Fundamentos:

[00223] A adenosina (Ado) no microambiente tumoral pode inibir a atividade de células T por meio da sinalização através de receptores A_{2A} e suprimir a secreção de citocinas pelas células T. Agonistas específicos de A_{2A} como CGS-21680 realizam trabalho semelhante de inibição da secreção de citocinas de células T in vitro e in vivo. Antagonistas potenciais de A_{2A} ou antagonistas duplos de A_{2A}/A_{2B} podem resgatar as células T dessa inibição. Nesta invenção, descrevemos o sistema in vitro que estabelecemos utilizando células Pan T do baço de camundongo para rastrear potenciais antagonistas de A_{2A} ou antagonistas duplos de A_{2A}/A_{2B} com relação à sua atividade. O método

descrito envolve o uso de glóbulos pré-revestidos CD3/CD28 para estimular as células Pan T purificadas a partir dos esplenócitos de camundongos, combinados com a adição de agonista de A_{2A} juntamente com potenciais antagonistas duplos de A_{2A} ou A_{2A}/A_{2B} para avaliar a potencialização da produção de citocinas de células T.

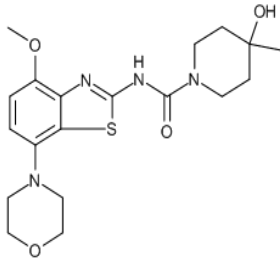
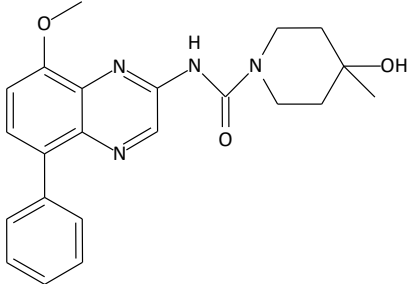
Descrição do ensaio:

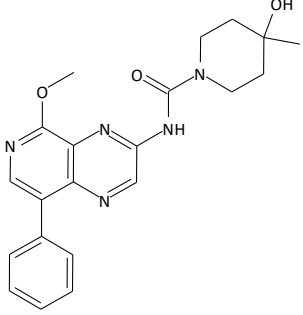
[00224] Resumidamente, as células Pan T de camundongo são purificadas a partir de baços de camundongos BALB/c utilizando o kit de isolamento de células Pan T Mouse II (MACS Miltenyi biotech Cat# Order no. 130-095-130) de acordo com o protocolo do fabricante. As células T purificadas são semeadas em Nunc™ 96-Well Polystyrene Round Bottom Microwell Plates em meio RPMI com soro bovino fetal inativado por calor a 10%. As células são colocadas em repouso a 37 °C durante 1 h antes da ativação com glóbulos pré-revestidos CD3/CD28 (Dynabeads™ Mouse T-Activator CD3/CD28; Cat# 11456D). Após 30 minutos, as células são tratadas com doses variáveis de antagonistas de teste. As células são incubadas durante mais 30 minutos a 37 °C antes do tratamento com agonista de A_{2A} CGS-21680 (1 μ M) ou controle neutro (DMSO). Após 24 h de incubação, os níveis de IL-2 nos sobrenadantes e após 48 h de incubação, os níveis de IFN- γ nos sobrenadantes são medidos por ELISAs de acordo com o protocolo do fabricante (R&D systems Cat# DY402 (IL-2); DY485 (IFN- γ)). Assim que as concentrações são calculadas, a diferença de concentração de citocina do controle de DMSO e do controle de agonista isoladamente é calculada (chamada Δ) e a porcentagem de resgate por cada concentração de antagonista é calculada mediante o uso do Microsoft Excel. Essas porcentagens de resgate de citocina de maneira dependente da dose de antagonista são traçadas em gráfico no software GraphPad Prism e a IC_{50} é calculada.

[00225] Em contraste com o conhecido antagonista do receptor de

adenosina A_{2A} Tozadenant, os compostos da presente invenção mostram que são capazes de resgatar as células T da inibição e são capazes de impedir a supressão da secreção de citocina quando induzida por adenosina ou agonistas específicos de A_{2A} como CGS-2168 (ver a tabela 7), que é preferível para o tratamento e/ou prevenção de doenças e distúrbios hiperproliferativos e infecciosos, conforme divulgado acima. Portanto, os compostos da presente invenção surpreendentemente são capazes de prevenir a imunossupressão e, portanto, são capazes de suportar a inibição induzida por células T antitumorais do crescimento tumoral, redução ou destruição de metástases e prevenção de neovascularização.

Tabela 7

No.	Nome	Estrutura	IL-2 de Células T de Camundongo [nM]	IFN-γ de Camundongo [nM]
	Tozadenant		NA (< 50% de resgate)	NA (< 50% de resgate)
2	Ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico (8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida		400	600

27	Ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico (5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-amida		375	333
----	---	---	-----	-----

Exemplo 7: Frascos de injeção

[00226] Uma solução de 100 g de um composto da presente invenção e 5 g de hidrogenofosfato dissódico em 3 L de água bidestilada é ajustada para pH 6,5 utilizando ácido clorídrico 2 N, filtrada sob condições estéreis, transferida para frascos de injeção, liofilizadas sob condições estéreis e seladas sob condições estéreis. Cada frasco para injetáveis contém 5 mg de um composto da presente invenção.

Exemplo 8: Solução

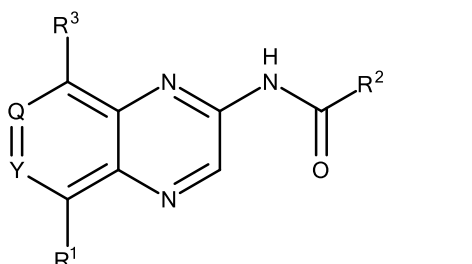
[00227] Uma solução é preparada a partir de 1 g de um composto da presente invenção, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ e 0,1 g de cloreto de benzalcônio em 940 ml de água bidestilada. O pH é ajustado para 6,8 e a solução é preparada em 1 litro e esterilizada por irradiação.

Exemplo 9: Ampolas

[00228] Uma solução de 1 kg de um composto da presente invenção em 60 L de água bidestilada é filtrada sob condições estéreis, transferida para ampolas, liofilizada sob condições estéreis e selada sob condições estéreis. Cada ampola contém 10 mg de um composto da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula I,



em que

Q, Y são independentemente um do outro CH ou N,

R¹ é Hal ou alquila linear ou ramificada tendo 1 a 10 átomos de C que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por R⁴ e em que 1 a 4 átomos de C podem ser substituídos, independentemente um do outro, por grupos O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NR⁵SO₂R⁶-, -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃-, -C≡C- e/ou grupos -CH=CH-, e/ou, além disso, 1 a 10 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl, ou alquila mono- ou bicíclica tendo 3 a 7 átomos de C que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por R⁴ e em que 1 a 4 átomos de C podem ser substituídos, independentemente um do outro, por grupos O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NR⁵SO₂R⁶-, -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃-, -C≡C- e/ou por grupos -CH=CH- e/ou, além disso, 1 a 10 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl, ou heteroarila, heterociclila, arila mono- ou bicíclica ou alquil arila cíclica, contendo 3 a 14 átomos de carbono e 0 a 4 heteroátomos, independentemente selecionados de N, O e S, que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por R⁴,

R² é alquila linear ou ramificada tendo 1 a 10 átomos de C que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por R⁴ e em que 1 a 4 átomos de C podem ser substituídos, independentemente um do

outro, por grupos O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NR⁵SO₂R⁶-, -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃-, -C≡C- e/ou grupos -CH=CH-, e/ou, além disso, 1 a 10 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl, ou alquila cíclica tendo 3 a 7 átomos de C que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por R⁴ e em que 1 a 4 átomos de C podem ser substituídos, independentemente um do outro, por grupos O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NR⁵SO₂R⁶-, -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃-, -C≡C- e/ou por grupos -CH=CH- e/ou, além disso, 1 a 11 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl, ou heteroarila, heterociclila, arila mono- ou bicíclica ou alquil arila cíclica, contendo 3 a 14 átomos de carbono e 0 a 4 heteroátomos, independentemente selecionados de N, O e S, que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por R⁴,

R³ é alquila linear ou ramificada ou O-alquila tendo 1 a 6 átomos de C ou alquila cíclica tendo 3 a 6 átomos de C, que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por H, =S, =NH, =O, OH, alquila cíclica tendo 3 a 6 átomos de C, COOH, Hal, NH₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂, CN, CONH₂, NHCOCH₃, NHCONH₂ ou NO₂,

R⁴ é H, R⁵, =S, =NR⁵, =O, OH, COOH, Hal, NH₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂, CN, CONH₂, NHCOCH₃, NHCONH₂, NO₂, ou alquila linear ou ramificada tendo 1 a 10 átomos de C que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por R⁵ e em que 1 a 4 átomos de C podem ser substituídos, independentemente um do outro, por grupos O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NR⁵SO₂R⁶-, -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃-, -C≡C- e/ou grupos -CH=CH-, e/ou, além disso, 1 a 10 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl, ou alquila mono- ou bicíclica tendo 3 a 7 átomos de C que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por R⁵ e em que 1 a 4 átomos de C podem ser substituídos, independentemente

um do outro, por grupos O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NRSO₂R⁴-, -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃-, -C≡C- e/ou por grupos -CH=CH- e/ou, além disso, 1 a 10 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl, ou heteroarila, heterociclila, arila mono- ou bicíclica ou alquil arila cíclica, contendo 3 a 14 átomos de carbono e 0 a 4 heteroátomos, independentemente selecionados de N, O e S, que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por R⁵,

R⁵, R⁶ são independentemente um do outro selecionados do grupo que consiste em H, =S, =NH, =O, OH, COOH, Hal, NH₂, SO₂CH₃, SO₂NH₂, CN, CONH₂, NHCOCH₃, NHCONH₂, NO₂ e alquila linear ou ramificada tendo 1 a 10 átomos de C em que 1 a 4 átomos de C podem ser substituídos, independentemente um do outro, por grupos O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃-, -C≡C- e/ou grupos -CH=CH-, e/ou, além disso, 1 a 10 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl,

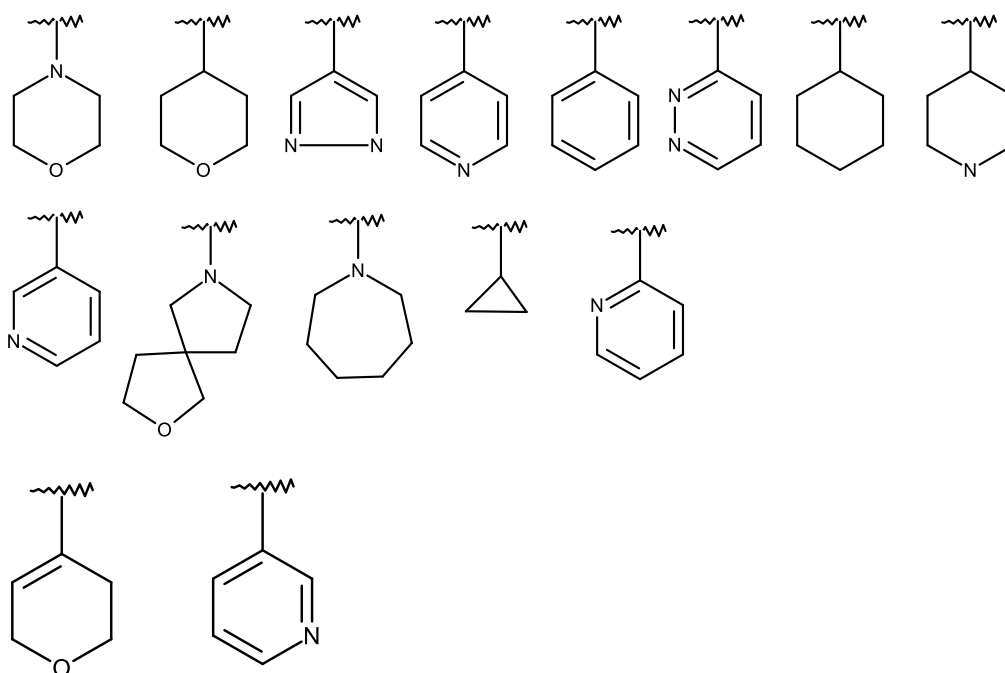
Hal é F, C, Br, ou I,

e seus sais, derivados, solvatos, profármacos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R¹ é alquila linear ou ramificada tendo 1 a 10 átomos de C que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por R⁴ e em que 1 a 4 átomos de C podem ser substituídos, independentemente um do outro, por grupos O, S, SO, SO₂, NH, NCH₃, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NR⁵SO₂R⁶-, -COO-, -CONH-, -NCH₃CO-, -CONCH₃-, -C≡C- e/ou grupos -CH=CH-, e/ou, além disso, 1 a 10 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl, ou uma das seguintes estru-

ras:



que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída com R^4 e em que Q, Y, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 possuem os significados como divulgados na reivindicação 1, e seus sais, derivados, solvatos, profármacos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações.

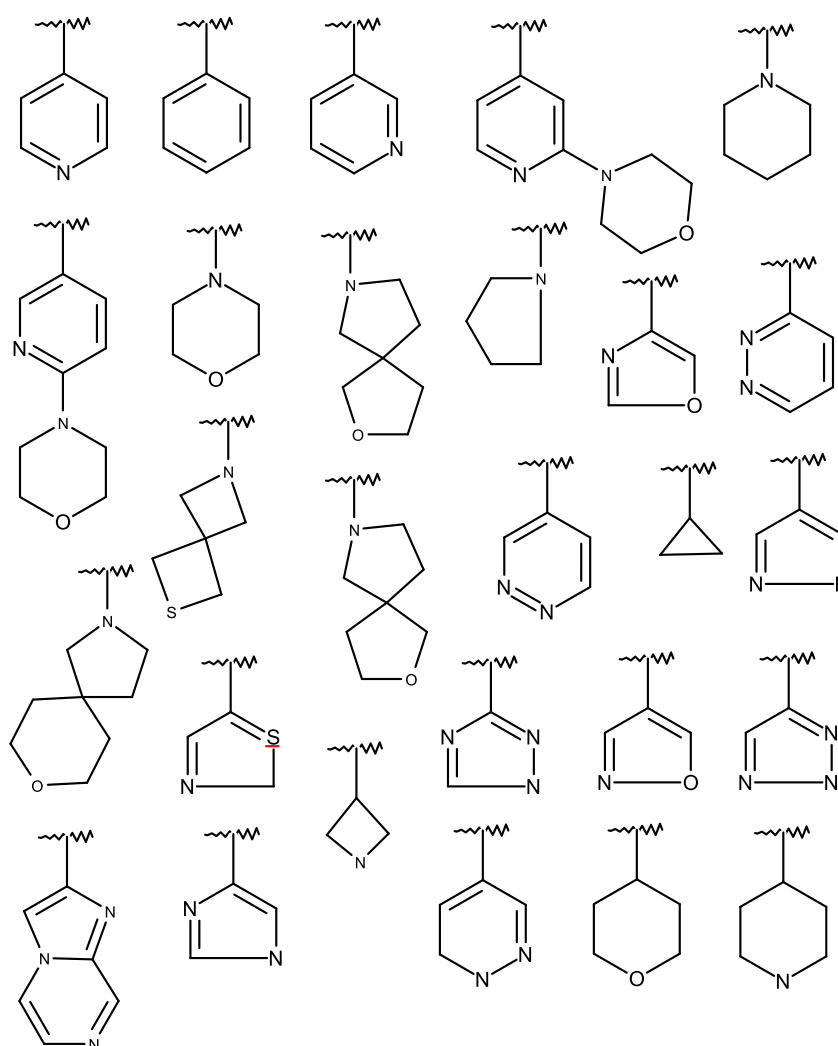
3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que

Q é CH ou N

Y é CH

e em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 possuem os significados como descritos na reivindicação 1, e seus sais, derivados, solvatos, profármacos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações.

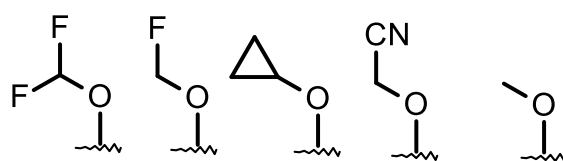
4. Composto de acordo com uma ou mais das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que R^2 é uma das seguintes estruturas:



que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída com R^5 e em que Q, Y, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 possuem os significados como divulgados na reivindicação 1, e seus sais, derivados, solvatos, profármacos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações.

5. Composto de acordo com uma ou mais das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que

R^3 é uma das seguintes estruturas



e Q, Y, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 e R^6 possuem os significados como divulgados

na reivindicação 1, e seus sais, derivados, solvatos, profármacos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações.

6. Composto de acordo com uma ou mais das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que

R^3 é OMe

e Q, Y, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 e R^6 possuem os significados como divulgados na reivindicação 1, e seus sais, derivados, solvatos, profármacos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações.

7. Composto selecionado do grupo que consiste em:

No.	Nome IUPAC
1	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-2-oxa-7-azaespiro[4.4]nonano-7-carboxamida
2	4-hidróxi-N-[8-metóxi-5-(piridin-4-il)quinoxalin-2-il]-4-metilpiperidina-1-carboxamida
3	3-hidróxi-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-3-metilpirrolidina-1-carboxamida
4	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida
5	4-(hidroximetil)-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-4-metilpiperidina-1-carboxamida
6	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-2,2-dioxo-2 λ 6-tia-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida
7	6-metóxi-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]piridazina-3-carboxamida
8	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
9	4-hidróxi-N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-4-(prop-2-in-1-il)piperidina-1-carboxamida

10	3-hidróxi-N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida
11	4-(hidroximetil)-N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida
12	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-8-oxa-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxamida
13	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-2-oxa-7-azaespiro[4.4]nonano-7-carboxamida
14	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-2,2-dioxo-2lambda6-tia-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida
15	(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
16	(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-amida de ácido 3-hidróxi-3-metil-pirrolidina-1-carboxílico
17	(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-amida de ácido 4-hidroximetil-4-metil-piperidina-1-carboxílico
18	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-8-oxa-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxamida
19	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]acetamida
20	2,2,2-trifluoro-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]acetamida
21	4-Dimetilaminometil-N-(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-benzamida
22	(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-amida de ácido 4-hidróxi-4-prop-2-inil-piperidina-1-carboxílico
23	4-Metoximetil-N-(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-benzamida

24	(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-amida Ácido 1-(2-metóxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
25	6-hidróxi-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]piridazina-4-carboxamida
26	8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-amina
27	(3S)-3-hidróxi-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-3-metilpirrolidina-1-carboxamida
28	(3R)-3-hidróxi-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-3-metilpirrolidina-1-carboxamida
29	4-hidróxi-N-[8-metóxi-5-(2-metilfenil)quinoxalin-2-il]-4-metilpiperidina-1-carboxamida
30	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
31	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida
32	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
33	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)ciclopropanocarboxamida
34	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida
35	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida

36	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida
37	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida
38	N-[5-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-4-hidróxi-4-metilpiperidina-1-carboxamida
39	[5-metóxi-8-(tetra-hidro-piran-4-il)-pirido[3,4-b]pirazin-3-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
40	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida
41	Ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico [8-metóxi-5-(6-metil-piridazin-3-il)-quinoxalin-2-il]-amida
42	[8-metóxi-5-(6-metil-piridazin-3-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 1-(2-metóxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
43	(8-metóxi-5-piridin-4-il-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 1-(2-metóxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
44	[5-metóxi-8-(tetra-hidro-piran-4-il)-pirido[3,4-b]pirazin-3-il]-amida de ácido 1-(2-metóxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
45	(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-amida de ácido isoxazol-4-carboxílico
46	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 4-hidroximetil-4-metil-piperidina-1-carboxílico

47	[5-metóxi-8-(tetra-hidro-piran-4-il)-pirido[3,4-b]pirazin-3-il]-amida de ácido 3-hidróxi-3-metil-pirrolidina-1-carboxílico
48	[5-(2-fluoro-fenil)-8-metóxi-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
49	[5-(4-fluoro-fenil)-8-metóxi-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
50	[5-(3-fluoro-fenil)-8-metóxi-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
51	[8-metóxi-5-(2-oxa-7-azaespiro[4.4]non-7-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
52	(8-metóxi-5-piridin-3-il-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
53	(5-azepan-1-il-8-metóxi-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
54	(8-metóxi-5-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-2-il)-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
55	[5-metóxi-8-(tetra-hidro-piran-4-il)-pirido[3,4-b]pirazin-3-il]-amida de ácido isoxazol-4-carboxílico
56	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
57	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico

58	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 5-ciclopropil-isoxazol-4-carboxílico
59	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 1-(2-metóxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
60	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
61	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 1-ciano-ciclopropanocarboxílico
62	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido ciclopropanossulfônico
63	Éster isopropílico de ácido [8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-carbâmico
64	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
65	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido tiazol-5-carboxílico
66	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico
67	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico
68	8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 2,3-dimetil-3H-imidazol-4-sulfônico

69	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico
70	[8-metóxi-5-(tetra-hidro-piran-4-il)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido azetidina-3-carboxílico
71	(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido azetidina-3-carboxílico
72	(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico
73	(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 2,3-dimetil-3H-imidazol-4-sulfônico
74	Éster isopropílico de ácido (8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-carbâmico
75	(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido ciclopropano-sulfônico
76	(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 1-ciano-ciclopropanocarboxílico
77	(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
78	(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 1-(2-metóxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
79	(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 5-ciclopropil-isoxazol-4-carboxílico
80	(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico

81	(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
82	(8-metóxi-5-fenil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-4-carboxílico
83	(5-butil-8-metóxi-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
84	[8-metóxi-5-(1-propil-ciclopropil)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
85	[8-metóxi-5-(1-metoximetil-ciclopropil)-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
86	[5-(3-amino-fenil)-8-metóxi-quinoxalin-2-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
87	(8-metóxi-5-piridin-2-il-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
88	(8-metóxi-5-o-tolil-quinoxalin-2-il)-amida de ácido 4-hidróxi-4-metil-piperidina-1-carboxílico
89	(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-amida de ácido 1-ciano-ciclopropanocarboxílico
90	(5-metóxi-8-fenil-pirido[3,4-b]pirazin-3-il)-amida de ácido ciclopropanocarboxílico
91	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-2-oxa-7-azaespiro[4.4]nonano-7-carboxamida
92	4-hidróxi-N-[8-metóxi-5-(piridin-4-il)quinoxalin-2-il]-4-metilpiperidina-1-carboxamida

93	3-hidróxi-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-3-metilpirrolidina-1-carboxamida
94	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida
95	4-(hidroximetil)-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-4-metilpiperidina-1-carboxamida
96	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-2,2-dioxo-2lambda6-tia-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carboxamida
97	6-metóxi-N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]piridazina-3-carboxamida
98	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
99	4-hidróxi-N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-4-(prop-2-in-1-il)piperidina-1-carboxamida
100	3-hidróxi-N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-3-metilpirrolidina-1-carboxamida
101	4-(hidroximetil)-N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida
102	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-8-oxa-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxamida
103	[5-metóxi-8-(tetra-hidro-piran-4-il)-pirido[3,4-b]pirazin-3-il]-amida de ácido 4-hidróxi-4-prop-2-inil-piperidina-1-carboxílico
104	[5-metóxi-8-(tetra-hidro-piran-4-il)-pirido[3,4-b]pirazin-3-il]-amida de ácido 4-hidroximetil-4-metil-piperidina-1-carboxílico

105	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
106	[5-metóxi-8-(tetra-hidro-piran-4-il)-pirido[3,4-b]pirazin-3-il]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico
107	N-(8-butil-5-metoxiquinoxalin-2-il)-4-hidróxi-4-metilpiperidina-1-carboxamida
108	N-(5-butil-8-metoxiquinoxalin-2-il)-4-hidróxi-4-metilpiperidina-1-carboxamida
109	N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-4-hidróxi-4-metilpiperidina-1-carboxamida
110	N-[8-(3-fluorofenil)-5-metoxiquinoxalin-2-il]-4-hidróxi-4-metilpiperidina-1-carboxamida
111	N-[8-(2-fluorofenil)-5-metoxiquinoxalin-2-il]-4-hidróxi-4-metilpiperidina-1-carboxamida
112	4-hidróxi-N-[5-metóxi-8-(piridin-3-il)quinoxalin-2-il]-4-metilpiperidina-1-carboxamida
113	6-metóxi-N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)piridazina-3-carboxamida
114	4-hidróxi-N-(8-metóxi-5-{1-[(piridin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-il}quinoxalin-2-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida
115	4-{2-[(4-hidróxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)amino]-8-metoxiquinoxalin-5-il}-N-metilpiridina-2-carboxamida

116	3-(4-{2-[(4-hidróxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)amino]-8-metoxiquinoxalin-5-il}-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butila
117	4-hidróxi-N-{8-metóxi-5-[3-(2-metoxietóxi)fenil]quinoxalin-2-il}-4-metilpiperidina-1-carboxamida
118	4-hidróxi-N-(8-metóxi-5-{3-[(2-metoxietóxi)metil]fenil}quinoxalin-2-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida
119	4-hidróxi-N-(8-metóxi-5-{1-[2-(2-metoxietóxi)etil]-1H-pirazol-4-il}quinoxalin-2-il)-4-metilpiperidina-1-carboxamida
120	N-[5-(2-fluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida
121	N-[8-metóxi-5-(piridin-3-il)quinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida
122	N-[5-(azepan-1-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida
123	N-[5-(2,3-difluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida
124	N-[5-(2,5-difluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida
125	N-[5-(2,3-difluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
126	N-[5-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida

127	N-[8-metóxi-5-(1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)quinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida
128	N-[5-(2,5-difluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
129	N-[5-(2-fluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
130	N-[8-metóxi-5-(oxan-4-il)quinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
131	N-[5-(4-fluorofenil)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
132	N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
133	N-{5-[1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-8-metoxiquinoxalin-2-il}-4-hidróxi-4-metilpiperidina-1-carboxamida
134	N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida
135	N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
136	N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-1,2-tiazol-4-carboxamida
137	1-amino-N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]ciclopropano-1-carboxamida

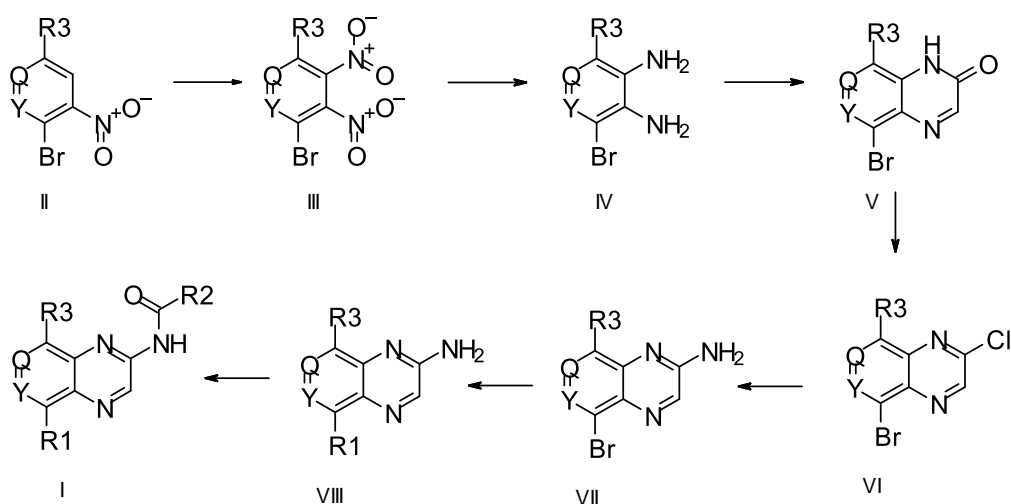
138	N-[8-metóxi-5-(piridin-3-il)quinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
139	2-amino-N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida
140	N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-5-(oxolan-3-il)-1,3-tiazol-2-carboxamida
141	N-[5-(2,5-di-hidrofuran-3-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida
142	5-(aminometil)-N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]furan-3-carboxamida
143	5-({[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]carbamoil}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etila
144	N'1-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-N1,N1-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
145	N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-1-[(dimetilamino)metil]ciclopropano-1-carboxamida
146	N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
147	N-{8-metóxi-5-[3-(2-metoxietóxi)fenil]quinoxalin-2-il}ciclopropanocarboxamida
148	N-{8-metóxi-5-[3-(2-metoxietóxi)fenil]quinoxalin-2-il}-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida

149	N'1-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-N1,N1-dimetilciclopropano-1,1-dicarboxamida
150	1-[(dimetilamino)metil]-N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)ciclopropano-1-carboxamida
151	N-{8-metóxi-5-[3-(2-metoxietóxi)fenil]quinoxalin-2-il}-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida
152	N-{8-metóxi-5-[3-(2-metoxietóxi)fenil]quinoxalin-2-il}-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
153	4-hidróxi-N-{8-metóxi-5-[1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]quinoxalin-2-il}-4-metilpiperidina-1-carboxamida
154	N-[8-metóxi-5-(6-metilpiridazin-3-il)quinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
155	N-[8-metóxi-5-(2-metoxipirimidin-5-il)quinoxalin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
156	N-[8-metóxi-5-(2-metoxipirimidin-5-il)quinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida
157	N-{5-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-8-metoxiquinoxalin-2-il}-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
158	N-{5-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-8-metoxiquinoxalin-2-il}-4-hidróxi-4-metilpiperidina-1-carboxamida
159	N-[5-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-8-metoxiquinoxalin-2-il]-1H-imidazol-5-carboxamida

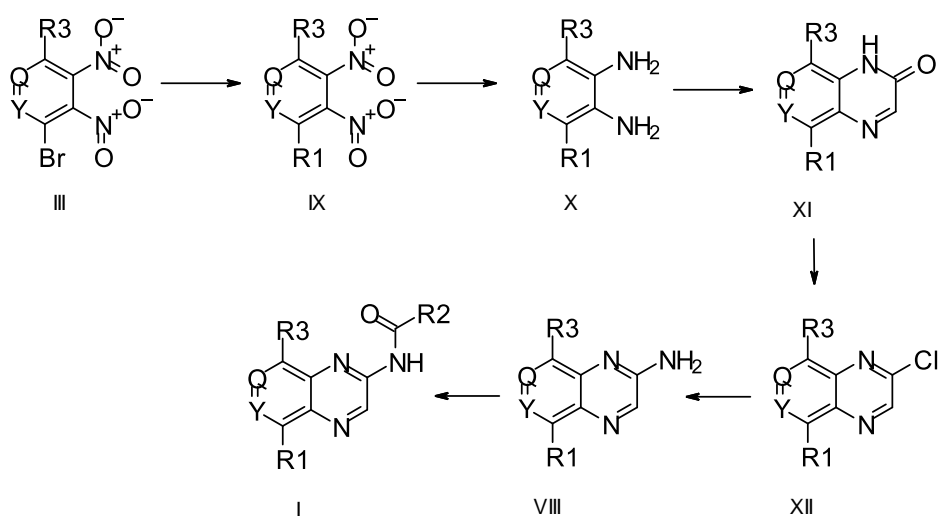
160	N-(8-metóxi-5-fenilquinoxalin-2-il)-1H-imidazol-5-carboxamida
161	N-[8-metóxi-5-(1,4-oxazepan-4-il)quinoxalin-2-il]ciclopropanocarboxamida

e seus sais, derivados, solvatos, profármacos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações.

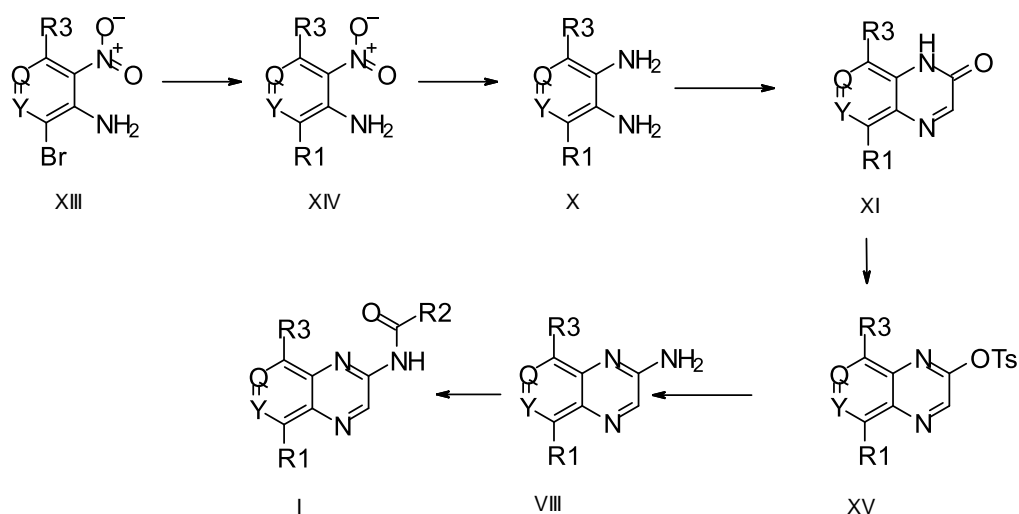
8. Processo para a preparação de um composto da fórmula I, caracterizado pelo fato de que



a) um composto da fórmula II sofre uma reação de nitração, seguido de uma redução para fornecer um composto da fórmula IV, um composto da fórmula IV é ciclizado para fornecer um composto da fórmula V, um composto da fórmula V é clorado seguido por uma reação de aminação catalisada com cobre para fornecer o composto VII, um composto de fórmula VII é reagido em uma reação do tipo Suzuki em um composto de fórmula VIII empregando o uso de catalisador e base, um composto de fórmula VIII é convertido em um composto de fórmula I através das condições-padrão de amidação ou formação de carbamida, em que Q, Y, R¹, R² e R³ possuem os significados conforme descritos acima,



b) um composto da fórmula III é reagido com um éster ou ácido borônico sob condições de reação do tipo Suzuki para fornecer um composto da fórmula IX ou reagido com uma amina em uma reação de substituição nucleofílica sob temperatura aumentada para formar um composto da fórmula IX, um composto de fórmula IX é reduzido em um composto de fórmula X e ciclizado em um composto de fórmula XI, um composto de fórmula XI é clorado seguido pela aminação catalisada com cobre para fornecer o composto VIII e finalmente o composto VIII é reagido com um composto da fórmula I sob condições padrão de amidação ou formação de carbamida e em que Q, Y, R¹, R² e R³ possuem os significados divulgados acima,



c) um composto da fórmula XIII é reagido com um éster ou

ácido borônico sob condições de reação do tipo Suzuki para fornecer um composto da fórmula XIV, um composto da fórmula XIV é reduzido em um composto da fórmula X e ciclizado em um composto da fórmula XI, um composto da fórmula XI é tosilado seguido de aminação catalisada por metal para fornecer o composto VIII e, finalmente, o composto VIII é reagido com um composto da fórmula I sob condições padrão de amidação ou formação de carbamida e em que Q, Y, R¹, R² e R³ possuem o significado divulgado acima,

d) a base de um composto da fórmula I é convertida em um de seus sais mediante o tratamento com um ácido, ou

e) um ácido de um composto da fórmula I é convertido em um dos seus sais mediante o tratamento com uma base.

9. Composto de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 7 e seus sais, derivados, solvatos, profármacos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações, caracterizado pelo fato de que está como inibidor da adenosina A2A e / ou A2B.

10. Preparação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos um composto como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 7 e/ou seus sais, derivados, solvatos, profármacos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações.

11. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que compreende outros excipientes e/ou adjuvantes.

12. Preparação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos um composto como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 7 e/ou seus sais, derivados, solvatos, profármacos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações, e pelo menos um outro composto

ativo medicamentoso.

13. Processo para a preparação de um preparado farmacêutico, caracterizado pelo fato de que um composto como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 7 e/ou um de seus sais, derivados, solvatos, profármacos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações, é levado a uma forma de dosagem adequada juntamente com um excipiente ou adjuvante sólido, líquido ou semi-líquido.

14. Medicamento, caracterizado pelo fato de que compreende pelo menos um composto como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 7 e/ou um de seus sais, derivados, solvatos, profármacos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações, para uso no tratamento e/ou profilaxia de estados fisiológicos e/ou patofisiológicos.

15. Medicamento, caracterizado pelo fato de que compreende pelo menos um composto como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 7 e/ou um de seus sais, derivados, solvatos, profármacos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações, para uso no tratamento e/ou profilaxia de estados fisiológicos e/ou fisiopatológicos, selecionados do grupo que consiste em doenças e distúrbios hiperproliferativos e infecciosos.

16. Medicamento de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio hiperproliferativo é o câncer.

17. Medicamento de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o câncer é selecionado do grupo que consiste em leucemia linfocítica aguda e crônica, leucemia granulocítica aguda, câncer do córtex adrenal, câncer de bexiga, câncer cerebral, câncer de mama, câncer cervical, hiperplasia cervical, câncer cervical, câncer de coriônico, leucemia granulocítica crônica, leucemia linfocíti-

ca crônica, câncer de cólon, câncer endometrial, câncer de esôfago, trombocitose essencial, carcinoma geniturinário, glioma, glioblastoma, leucemia de células pilosas, carcinoma de cabeça e pescoço, doença de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, carcinoma de pulmão, linfoma, carcinoma carcinoide maligno, hipercalcemia maligna, melanoma maligno, insulinoma pancreático maligno, carcinoma medular da tireoide, melanoma, mieloma múltiplo, micose fungoide, leucemia mieloide e linfocítica, neuroblastoma, linfoma não Hodgkin, câncer de pulmão de células pequenas, sarcoma osteogênico, carcinoma do ovário, carcinoma pancreático, policitemia vera, carcinoma cerebral primário, macroglobulinemia primária, câncer de próstata, câncer de células renais, rabdomiossarcoma, câncer de pele, câncer de pulmão de pequenas células, sarcoma de tecidos moles, câncer de células escamosas, câncer de estômago, câncer de testículo, câncer de tireoide e tumor de Wilms.

18. Medicamento de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio hiperproliferativo é selecionado do grupo que consiste em degeneração macular relacionada à idade, doença de Crohn, cirrose, distúrbios relacionados inflamatórios crônicos, retinopatia diabética proliferativa, vitreoretinopatia proliferativa, retinopatia da prematuridade, granulomatose, hiperproliferação imune associada com o transplante de órgão ou tecido e uma doença ou distúrbio imunoproliferativo selecionado do grupo que consiste em doença inflamatória intestinal, psoríase, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico (LES), hiperproliferação vascular secundária à hipóxia e vasculite retinal.

19. Medicamento de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio infeccioso é selecionado do grupo que consiste em

a) doenças infecciosas induzidas por vírus que são provocadas por retrovírus, hepadnavírus, herpesvírus, flaviviridae e/ou ade-

novírus em que os retrovírus são selecionados de lentivírus ou oncoretrovírus, em que o lentivírus é selecionado do grupo que consiste em HIV-1, HIV-2, FIV, BIV, SIVs, SHIV, CAEV, VMV e EIAV e o oncoretrovírus é selecionado do grupo que consiste em HTLV-I, HTLV-II e BLV, o hepadnavírus é selecionado do grupo que consiste em HBV, GSHV e WHV, o herpesvírus é selecionado do grupo que consiste em HSV I, HSV II, EBV, VZV, HCMV ou HHV 8 e o flaviviridae é selecionado do grupo que consiste em HCV, febre do Nilo Ocidental e Amarela,

b) doenças infecciosas bacterianas que são provocadas por bactérias Gram-positivas em que as bactérias Gram-positivas são selecionadas do grupo que consiste em estafilococos sensíveis à meticilina e resistentes à meticilina (incluindo *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, e estafilococos negativos a coagulase), *Staphylococcus aureus* sensível aos intermediários de glicopeptídeos (GISA), estreptococos suscetíveis a penicilina e resistentes a penicilina (incluindo *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus avium*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus lactis*, *Streptococcus sanguis* e *Streptococcus* Grupo C (GCS), *Streptococcus* Grupo G (GGS) e *Streptococcus viridans*), enterococos (incluindo cepas sensíveis a vancomicina e resistentes a vancomicina tais como *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*), *Clostridium difficile*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium jeikeium*, *Chlamydia* spp (incluindo *C. pneumoniae*) e *Mycobacterium tuberculosis*,

c) doenças infecciosas bacterianas que são provocadas por bactérias Gram-negativas em que as bactérias Gram-negativas são selecionadas do grupo que consiste no Genus *Enterobacteriaceae*, incluindo *Escherichia* spp. (que inclui *Escherichia coli*), *Klebsiella* spp.,

Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp., Proteus spp., Providencia spp., Salmonella spp., Shigella spp., o gênero Pseudomonas (incluindo P. aeruginosa), Moraxella spp. (que inclui M. catarrhalis), Haemophilus spp. e Neisseria spp.,

d) doenças infecciosas induzidas por parasitas ativos intracelulares selecionados do grupo que consiste em phylum Apicomplexa, ou Sarcomastigophora (incluindo Trypanosoma, Plasmodia, Leishmania, Babesia ou Theileria), Cryptosporidia, Sacrocystida, Amoebia, Coccidia e Trichomonadia.

20. Conjunto (kit), caracterizado pelo fato de que consistem em embalagens separadas de

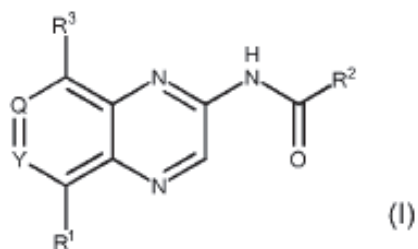
a) uma quantidade eficaz de um composto como definido em uma ou mais das reivindicações de 1 a 7 e/ou seus sais, derivados, solutos, profármacos e estereoisômeros fisiologicamente aceitáveis, incluindo suas misturas em todas as relações, e

b) uma quantidade eficaz de um outro composto ativo medicamentoso.

RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADOS DE QUINOXALINA COMO ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE ADENOSINA"**.

A invenção refere-se aos derivados de quinoxalina da fórmula geral (I),



e ao uso dos compostos da presente invenção para o tratamento e/ou prevenção de doenças e distúrbios hiperproliferativos ou infecciosos em mamíferos, especialmente seres humanos, e composições farmacêuticas contendo tais compostos.