



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 848**

51 Int. Cl.:
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05809031 .7**
96 Fecha de presentación : **18.10.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1819698**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.08.2007**

54 Título: **Derivados de 1-[(6-sustituyente-alcoxiquinolalil)aminocarbonil]-4-(hetero)alilpiperazina.**

30 Prioridad: **17.11.2004 KR 20040094233**
17.11.2004 KR 20040094232

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.05.2011

73 Titular/es: **REXAHN PHARMACEUTICALS, Inc.**
9620 Medical Center Drive
Rockville, Maryland 20850, US
KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL
TECHNOLOGY

72 Inventor/es: **Gong, Young-Dae;**
Jeon, Moon-Kook;
Kim, Dong-Su;
Kong, Jae Yang;
Kim, Gun-Do;
Ahn, Chang-Ho y
Lee, Young Bok

74 Agente: **Roeb Díaz-Álvarez, María**

ES 2 357 848 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1-[(6-sustituyente-alcoxi-quinoxalil)aminocarbonil]-4-(hetero)arilpiperazina.

Campo técnico

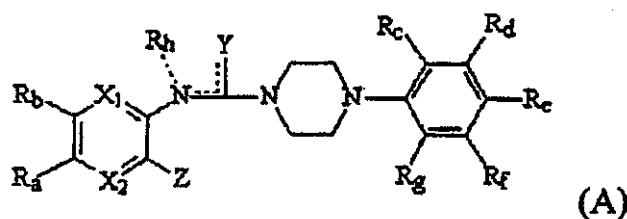
La presente invención se refiere a compuestos nuevos de quinoxalina y piperazina, derivados de 1-[(6-sustituyente-alcoxi-quinoxalil)aminocarbonil]-4-(hetero) arilpiperazina y sales farmacéuticamente aceptables de estos, a un procedimiento para su preparación y a procedimientos terapéuticos para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, como cánceres, mediante la administración de compuestos de quinoxalina y piperazina.

Antecedentes de la técnica

Los agentes quimioterapéuticos matan las células tumorales por interferencia con varias etapas del proceso de división celular. Hay una serie de clases de agentes quimioterapéuticos, que incluyen agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, carmustina, cisplatino), antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato, 5-FU, gemcitabina), antibióticos citotóxicos (por ejemplo, doxorubicina, mitomicina), y derivados vegetales (por ejemplo, paclitaxel, vincristina, etopósido). La quimioterapia se usa como tratamiento primario en el caso de leucemias, otros cánceres sanguíneos y cánceres sólidos inoperables o metastásicos.

Sin embargo, los agentes quimioterapéuticos actuales presentan algunos problemas, que incluyen una eficacia limitada, efectos secundarios adversos debilitantes y el desarrollo de resistencia a múltiples fármacos.

Nuevos compuestos de piperazina pueden proporcionar nuevas moléculas terapéuticas potentes para el tratamiento de trastornos tales como tumores. En asociación con el nuevo desarrollo de un agente antitumoral, la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n° 2003/0092910 ($\approx$ WO0052001) presenta los compuestos de piperazina de la fórmula (A)



En la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n° 2003/0092910 se presenta la preparación de 1-[(2-alcoxi-quinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-arilpiperazina, en que R_a y R_b se funden para formar un anillo insaturado C_3 - C_4 . Pero los compuestos de la fórmula A tienen solo un átomo de hidrógeno en las posiciones C-5, C-6, C-7 y C-8 del anillo de quinoxalina.

Concretamente, los compuestos citados en la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n° 2003/0092910 no tienen ningún otro grupo distinto de hidrógeno en la posición C-6 del anillo de quinoxalina de 1-[(2-alcoxi-quinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-arilpiperazina y no se han preparado ni ensayado como agentes antitumorales compuestos con otros grupos distintos de hidrógeno en la posición C-6 de la quinoxalina.

La presente invención ha estudiado derivados de 1-[(2-alcoxi-quinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-arilpiperazina debido a sus destacadas actividades antitumorales con toxicidades muy bajas y presenta nuevos derivados de 1-[(6-sustituyente-alcoxi-quinoxalil)aminocarbonil]-4-(hetero)arilpiperazina con otros grupos funcionales distintos de hidrógeno en la posición C-6 del anillo de quinoxalina de derivados de 1-[(2-alcoxi-quinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-arilpiperazina, el procedimiento de preparación y las intensas actividades antitumorales de estos nuevos compuestos.

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar los nuevos compuestos, derivados de 1-[(6-sustituyente-alcoxi-quinoxalil)aminocarbonil]-4-(hetero)arilpiperazina.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de los nuevos compuestos, derivados de 1-[(6-sustituyente-alcoxi-quinoxalil)aminocarbonil]-4-(hetero)arilpiperazina.

Otro objeto adicional de la presente invención es el uso de derivados de 1-[(6-sustituyente-alcoxi-quinoxalil)aminocarbonil]-4-(hetero)arilpiperazina como agentes antitumorales.

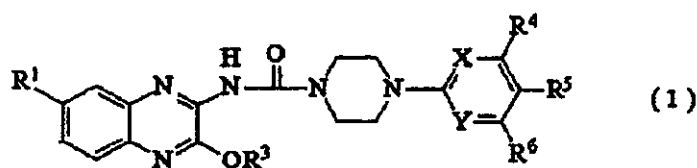
Descripción

La presente invención comprende un nuevo derivado de quinoxalina y piperazina de la fórmula general (1) o su sal farmacéuticamente aceptable, un procedimiento para su preparación y su uso en el tratamiento de un trastorno, enfermedad o afección hiperproliferativa en un sujeto (por ejemplo, un paciente humano u otro sujeto animal). Los procedimientos descritos comprenden la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto de

5 quinoxalina y piperazina según la invención. Por ejemplo, un tratamiento semejante puede prevenir, mejorar y/o inhibir los síntomas de la afección hiperproliferativa y/o puede prevenir o inhibir la proliferación o el crecimiento celular, por ejemplo en un tumor tal como un neoplasma maligno. Una estrategia de tratamiento de la invención disminuiría la carga tumoral, al menos en un grado apreciable y mejoraría la supervivencia de los pacientes que padecen la afección hiperproliferativa. Entre las enfermedades, trastornos y afecciones susceptibles de tratamiento con agentes de la invención se encuentran los neoplasmas y, más específicamente, tumores de orígenes diversos (pulmón, colon, estómago, músculo liso, esófago, linfoma no hodgkiniano, cáncer de pulmón no microcítico, etc.).

Compuestos útiles en los procedimientos según la invención

10 Los compuestos útiles en los procedimientos de la invención incluyen derivados de quinoxalina y piperazina de la fórmula (1), derivados de 1-[(6-sustituyente-alcoxi-quinoxalil)aminocarbonil]-4-(hetero)arilpiperazina:



en los que X e Y son independientemente N o C-R⁷; R¹ es alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ o halógeno; R³ es alquilo C₁-C₆; R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, halógeno, ciano o nitro.

15 En las definiciones anteriores, la designación "halógeno" representa F, Cl, Br o I.

La designación "alcoxi" representa alcoxi C₁-C₆, que contiene metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y *t*-butoxi.

La designación "alquilo" representa alquilo C₁-C₆, que contiene metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, *n*-hexilo, isohexilo y ciclohexilo.

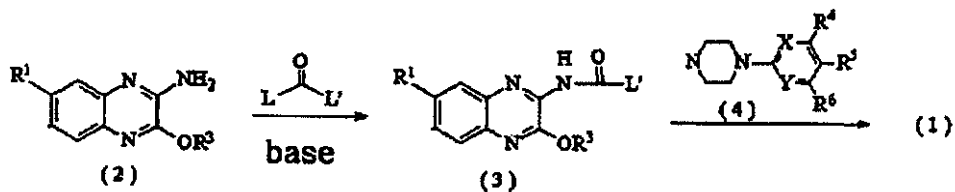
20 La designación "haloalquilo" representa alquilo C₁-C₆, por ejemplo, trifluorometilo, en que el hidrógeno se sustituye por un halógeno como F o Cl.

La designación "alquilcarbonilo" representa carbonilo cetonzado con alquilo, como metilcarbonilo o etilcarbonilo.

25 Preferentemente se entiende que en la estructura de la fórmula (1), X e Y son independientemente N, C-H, C-F, C-Cl, C-CN, C-CH₃ o C-OCH₃, R¹ es F, Cl, metilo o metoxi, R³ es metilo, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, Cl, Br, nitro, metilo, trifluorometilo, metoxi o acetilo y R⁷ es hidrógeno, F, Cl, ciano, metilo o metoxi.

30 Esta invención presenta también un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general (1). El procedimiento de preparación de la fórmula (1) comprende un procedimiento en dos etapas, como se muestra en el esquema 1 siguiente. El esquema 1 comprende la reacción de un compuesto de la fórmula general (2), 2-alcoxi-3-aminoquinoxalina sustituida en la posición 6, con un agente que proporciona un grupo L-C(=O)-L' en un disolvente orgánico convencional y en presencia de una base para obtener un compuesto de la fórmula general (3) y la reacción sucesiva del compuesto de la fórmula general (3) con un compuesto de la fórmula general (4), derivado de 1-(hetero)arilpiperazina, en un disolvente orgánico convencional y en presencia de una base para dar el compuesto de la fórmula general (1)

35 [Esquema 1]



en que X, Y, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son igual que se han definido anteriormente y L y L' son independientemente imidazol, Cl, etoxi, fenoxi o 4-nitrofenoxi.

40 La reacción en dos etapas del esquema 1 puede llevarse a cabo sucesivamente, sin purificación del compuesto de la fórmula general (3), que es un intermedio producido en el proceso anterior.

El procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general (1) del esquema 1 puede explicarse en detalle de la manera siguiente:

El agente que proporciona el grupo $L-C(=O)-L'$ usado en la reacción anterior puede incluir 1,1-carbonildiimidazol, fosgeno, difenóxido de carbonilo, cloroformiato de fenilo, cloroformiato de 4-nitrofenilo y cloroformiato de etilo y puede usarse en una cantidad de 1,0-1,5 equivalentes, preferentemente de 1,0-1,1 equivalentes, respecto al compuesto de partida.

La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico convencional como, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), diclorometano, acetonitrilo, cloroformo y dimetilformamida.

Y también, la reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de un agente de acoplamiento, como una base inorgánica u orgánica convencional. Tales bases inorgánicas u orgánicas convencionales usadas en la reacción pueden incluir hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, trietilamina, piridina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (de ahora en adelante, DBU).

La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente usado, preferentemente desde temperatura ambiente hasta 100°C y durante 5-48 horas, preferentemente durante 10-24 horas.

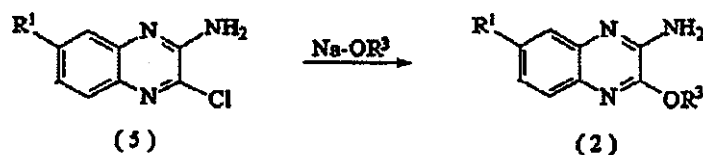
La segunda etapa del esquema 1, la reacción del compuesto (3) con el compuesto (4) para dar el compuesto (1), puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente orgánico convencional a una temperatura de $50-100^{\circ}\text{C}$ durante 5-48 horas. El compuesto (4) puede usarse en una cantidad de 1,0-1,5 equivalentes.

Y la reacción también se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base inorgánica u orgánica convencional, como hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, trietilamina, piridina, DBU o similares.

El aislamiento y la purificación de los compuestos (2), (3) y (1) del esquema 1 se realizó por cromatografía de multicolumna (Quad³⁺; Biotage Co., VA, EE. UU.) y cromatografía líquida en columna de alta velocidad con automuestreador y la estructura de los compuestos de la fórmula general (1) se analizó y confirmó por RMN y espectrometría de masas.

Los compuestos de la fórmula general (2) que se usan como materiales de partida, 2-alcoxi-3-aminoquinaxalinas sustituidas en la posición 6, son también compuestos nuevos y pueden prepararse por el esquema 2 siguiente: mediante la reacción de un compuesto de la fórmula general (5) con un alcóxido de sodio que es NaOR^3 (R^3 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$) para dar un compuesto de la fórmula general (2):

[Esquema 2]



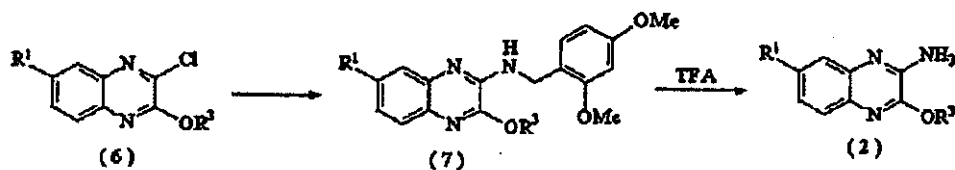
en que R^1 y R^3 son igual que se han definido en el esquema 1.

El compuesto de la fórmula general (5) puede prepararse por un procedimiento conocido descrito, por ejemplo, en *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 3720-3740 o *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1998, 71, 1125-1135.

La reacción alcoxílica del esquema 2 puede llevarse a cabo con alcóxido de sodio en un disolvente orgánico convencional como THF y el alcóxido de sodio puede usarse en una cantidad de 1,0-10,0 equivalentes, preferentemente de 1,0-1,1 equivalentes, respecto al compuesto de partida, el compuesto de la fórmula general (5).

Un compuesto de la fórmula general (2) puede prepararse también por el esquema 3 siguiente: mediante la reacción de un compuesto de la fórmula general (6) con 2,4-dimetoxibencilamina para dar un compuesto de la fórmula general (7) y la reacción del compuesto de la fórmula (7) con ácido trifluoroacético (TFA) para dar un compuesto de la fórmula general (2):

[Esquema 3]



en que R^1 y R^3 son igual que se han definido en el esquema 1.

El compuesto de la fórmula general (6) puede prepararse por un procedimiento conocido descrito, por ejemplo en *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 2240-2254.

La reacción del compuesto de la fórmula general (6) con 2,4-dimetoxibencilamina del esquema 2 puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico convencional como dimetilsulfóxido para producir un compuesto de la fórmula general (7); y 2,4-dimetoxibencilamina puede usarse en una cantidad de 1,0-5,0 equivalentes, preferentemente de 1,0-1,1 equivalentes, respecto al compuesto de la fórmula general (6).

Y después, la reacción del compuesto de la fórmula general (7) con ácido trifluoroacético puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico convencional como diclorometano para dar un compuesto de la fórmula general (2). El ácido trifluoroacético puede usarse en una cantidad de 0,5-1,5 equivalentes, preferentemente de 1,0 equivalente, respecto a diclorometano.

Los compuestos de la presente invención pueden ser muy activos contra una amplia diversidad de enfermedades hiperproliferativas, incluyendo tumores, y pueden usarse como agentes antitumorales.

Los compuestos de la presente invención pueden mezclarse también con vehículos aceptables farmacéuticamente por un procedimiento conocido para dar composiciones farmacéuticas y, por lo tanto, las composiciones farmacéuticas pueden usarse para la prevención o el tratamiento de varios tipos de tumores en seres humanos o mamíferos.

Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula general (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como principio activo.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula general (1) son sales de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, metales alcalinos y amonio; por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido brómico, ácido sulfúrico, hidrogenosulfato de sodio, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido carbónico; sales de ácidos orgánicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido lactobiónico, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico (aspirina); sales de aminoácidos como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, cisteína, cistina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, tirosina, prolina; sales de ácidos sulfónicos como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico; una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio; una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio; una sal de amonio; una sal de una base orgánica que sea farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfina o tris(2-hidroxietil)amina, o similares.

Además, los compuestos nuevos de la fórmula general (1) y las sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden combinarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico como vehículo, coadyuvante y excipiente y la mezcla puede administrarse entonces por vía oral o parenteral, en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar, disoluciones o suspensiones, para la prevención o el tratamiento de varios tipos de tumores en seres humanos o mamíferos.

Los vehículos que pueden usarse en la preparación de las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de la fórmula general (1) como principio activo pueden incluir un edulcorante, un aglutinante, un disolvente, agentes auxiliares para la disolución, un humectante, un emulsionante, un agente isotónico, un adsorbente, un degradante, un antioxidante, un antiséptico, un lubricante, una carga, perfumes o similares; como lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicina, sílice, talco, ácido esteárico, estearina, estearato de magnesio, estearato de calcio, silicato de aluminio y magnesio, almidón, gelatina, goma tragacanto, glicina, sílice, ácido algínico, alginato de sodio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, agar, agua, etanol, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, cloruro de sodio, cloruro de potasio, esencia de naranja, esencia de fresa, aroma de vainilla o similares.

La dosis diaria del compuesto de la fórmula general (1) puede variar en función de la edad, el peso corporal, el sexo del paciente, el tipo de administración, el estado de salud, el grado de la enfermedad, etc. y, por lo general, pueden administrarse de 0,01 mg a 5.000 mg por día y por 70 kg de peso adulto, una o varias veces al día según la prescripción del médico o la indicación del farmacéutico.

Mejor forma de realización

La invención se clarificará mejor en referencia a los ejemplos siguientes, que sirven para ejemplificar algunas de las realizaciones preferidas y no limitan la invención de ningún modo.

EJEMPLO 1

1-[(6-Fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-fenilpiperazina (compuesto 1)

a) 3-Amino-6-fluoro-2-metoxiquinoxalina

A 3-amino-2-cloro-6-fluoroquinoxalina (550 mg, 2,78 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió el 25% en peso de metóxido de sodio (6,01 g, 27,8 mmol) en metanol a temperatura ambiente y se siguió agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El producto se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO_4 . Después de una concentración a presión reducida, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 . La extracción del residuo con una mezcla de *n*-hexano:acetato de etilo (2:1) y su concentración dio 491 mg del compuesto del título (rendimiento del 91%).

b) *N*-(6-fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo

Los compuestos 3-amino-6-fluoro-2-metoxiquinoxalina (580 mg, 3,00 mmol) y cloroformiato de etilo (391 mg, 3,60 mmol) se disolvieron en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente y se les añadió piridina (285 mg, 3,60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas, se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 . La extracción del residuo con una mezcla de *n*-hexano:acetato de etilo (3:1) y su concentración dio 740 mg del compuesto del título (rendimiento del 93%).

c) 1-[(6-Fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbo-nil]-4-fenilpiperazina

Los compuestos *N*-(6-fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo (27 mg, 0,10 mmol) y 1-fenilpiperazina (24 mg, 0,15 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (2 ml) a temperatura ambiente y se les añadió DBU (23 mg, 0,15 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 7 horas, se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 . La extracción del residuo con una mezcla de *n*-hexano:acetato de etilo (2:1) y su concentración dio 34 mg del compuesto del título (rendimiento del 88%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,29(s, 4H), 3,77(s, 3H), 4,14(s, 4H), 6,89-6,97(m, 4H), 7,24-7,56(m, 5H), 7,62-7,71(m, 1H).

EJEMPLO 2

1-[(6-Fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-metoxifenil)piperazina (compuesto 2)

Los compuestos *N*-(6-fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-metoxifenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 84%). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3,15(s, 4H), 3,79-3,87(m, 6H), 4,11(s, 4H), 6,86-7,02(m, 4H), 7,18-7,22(m, 1H), 7,39-7,50(m, 1H), 7,65-7,72(m, 1H).

EJEMPLO 3

1-[(6-Fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3-metoxifenil)piperazina (compuesto 3)

Los compuestos *N*-(6-fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3-metoxifenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 87%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,28(s, 4H), 3,80(s, 6H), 4,13(s, 4H), 6,45-6,58(m, 3H), 7,01(s, 1H), 7,17-7,23(m, 2H), 7,37-7,70(m, 2H).

EJEMPLO 4

1-[(6-Fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(4-metoxifenil)piperazina (compuesto 4)

Los compuestos *N*-(6-fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(4-metoxifenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 80%). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3,18(s, 4H), 3,79(s, 6H), 4,08-4,15(m, 4H), 6,85-6,98(m, 4H), 7,22-7,76(m, 4H).

EJEMPLO 5

1-[(6-Fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3,5-dimetoxifenil)piperazina (compuesto 5)

Los compuestos *N*-(6-fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3,5-dimetoxifenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 72%). EM(ESI) m/z 442 ($M+1$).

EJEMPLO 6

1-[(6-Fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3,4,5-trimetoxifenil)piperazina (compuesto 6)

5 Los compuestos *N*-(6-fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3,4,5-trimetoxifenil) piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 76%). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3,22(s, 4H), 3,79-3,85(m, 12H), 4,13(s, 4H), 6,19(s, 2H), 7,20-7,34(m, 1H), 7,35-7,36(m, 1H), 7,44(s, 1H), 7,67-7,70(m, 1H).

EJEMPLO 7

1-[(6-Fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-metilfenil)piperazina (compuesto 7)

10 Los compuestos *N*-(6-fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-metilfenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 73%). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,35(s, 3H), 2,98-3,03(m, 4H), 3,73-3,78(m, 3H), 4,10-4,14(m, 4H), 7,02-7,17(m, 2H), 7,19-7,29(m, 2H), 7,36(s, 1H), 7,48-7,60(m, 1H), 7,67-7,74(m, 1H).

EJEMPLO 8

1-[(6-Fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3-metilfenil)piperazina (compuesto 8)

15 Los compuestos *N*-(6-fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3-metilfenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 90%). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,33(s, 3H), 3,26-3,30(m, 4H), 3,74-3,78(m, 3H), 4,13(s, 4H), 6,75-6,78(m, 3H), 7,14-7,28(m, 2H), 7,36(s, 1H), 7,44-7,51(dd, J=9,8 y 2,4 Hz, 1H), 7,67-7,74(m, 1H).

EJEMPLO 9

20 1-[(6-Fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2,6-dimetilfenil)piperazina (compuesto 9)

Los compuestos *N*-(6-fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2,6-dimetilfenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 65%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,26(s, 3H), 3,20(s, 4H), 3,71(s, 3H), 4,12-4,18(m, 4H), 6,99-7,01(m, 3H), 7,26-7,32(m, 2H), 7,53-7,81(m, 2H).

EJEMPLO 10

25 1-[(6-Fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3,5-dimetilfenil)piperazina (compuesto 10)

30 Los compuestos *N*-(6-fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3,5-dimetilfenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 79%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,29(s, 6H), 3,27(s, 4H), 3,88(s, 3H), 4,14(s, 4H), 6,59(s, 3H), 7,01-7,10(s, 1H), 7,24-7,36(m, 2H), 7,47-7,71(m, 2H).

EJEMPLO 11

1-[(6-Fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3-trifluorotolil)piperazina (compuesto 11)

35 Los compuestos *N*-(6-fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3-trifluorotolil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 80%). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3,34(s, 4H), 3,79(s, 3H), 4,10(s, 4H), 7,07-7,24(m, 3H), 7,35-7,43(m, 3H), 7,71(m, 1H).

EJEMPLO 12

1-[(6-Fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-fluorofenil)piperazina (compuesto 12)

40 Los compuestos *N*-(6-fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-fluorofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 91%). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3,18(s, 4H), 3,78(s, 3H), 4,13(s, 4H), 6,93-7,10(m, 5H), 7,20-7,34(m, 1H), 7,46-7,60(m, 1H), 7,67-7,74(m, 1H).

EJEMPLO 13

1-[(6-Fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina (compuesto 13)

45 Los compuestos *N*-(6-fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(4-fluorofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 85%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,19(s, 4H), 3,19(s, 4H), 3,77(s, 3H), 4,13(s, 4H), 6,88-7,02(m, 4H), 7,23-7,27(m, 1H), 7,45-

7,71(m, 3H).

EJEMPLO 14

1-[(6-Fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-clorofenil)piperazina (compuesto 14)

5 Los compuestos *N*-(6-fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-clorofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 87%). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3,14(s, 4H), 3,79(s, 3H), 4,13(s, 4H), 6,97-7,05(m, 2H), 7,22-7,28(m, 2H), 7,33-7,40(m, 2H), 7,46-7,51(d, J=10,2 Hz, 1H), 7,66-7,73(m, 1H).

EJEMPLO 15

1-[(6-Fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3-clorofenil)piperazina (compuesto 15)

10 Los compuestos *N*-(6-fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3-clorofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 70%). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3,30(s, 4H), 3,76(s, 3H), 4,13(s, 4H), 6,77-6,91(m, 3H), 7,15-7,33(m, 3H), 7,44-7,58(d, J=10,0 Hz, 1H), 7,58-7,75(m, 1H).

EJEMPLO 16

15 1-[(6-Fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(4-clorofenil)piperazina (compuesto 16)

Los compuestos *N*-(6-fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(4-clorofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 95%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,25(s, 4H), 3,78(s, 3H), 4,13(s, 4H), 6,86(d, J=8,4 Hz, 2H), 7,22-7,26(m, 3H), 7,44(m, 1H), 7,70(m, 1H).

EJEMPLO 17

1-[(6-Fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-cianofenil)piperazina (compuesto 17)

25 Los compuestos *N*-(6-fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-cianofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 85%). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3,31(s, 4H), 3,73-3,85(m, 3H), 4,06-4,16(m, 4H), 7,03-7,11(m, 3H), 7,20-7,34(m, 1H), 7,50-7,62(m, 3H), 7,67-7,74(m, 1H).

EJEMPLO 18

1-[(6-Fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(4-acetilfenil)piperazina (compuesto 18)

30 Los compuestos *N*-(6-fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(4-acetilfenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 90%). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,54(s, 3H), 3,42-3,48(m, 4H), 3,79(s, 3H), 4,14(s, 4H), 6,89(d, J=9,0 Hz, 2H), 7,10-7,50(m, 3H), 7,69-7,80(m, 1H), 7,91(d, J=7,8 Hz, 2H).

EJEMPLO 19

1-[(6-Fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(4-nitrofenil)piperazina (compuesto 19)

35 Los compuestos *N*-(6-fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3-fluorofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 86%). RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,18(s, 4H), 3,62(s, 3H), 3,99-4,01(m, 4H), 7,01-7,18(m, 4H), 7,53-7,57(m, 1H), 7,70-7,78(m, 1H), 8,06-8,11(m, 2H).

EJEMPLO 20

1-[(6-Fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-piridil)piperazina (compuesto 20)

40 Los compuestos *N*-(6-fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-piridil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 79%). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3,71(s, 7H), 4,11(s, 4H), 6,66(d, J=9,0 Hz, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,22-7,25(m, 1H), 7,38-7,54(m, 3H), 7,65-7,68(m, 1H), 8,19(d, J=3,8 Hz, 1H).

EJEMPLO 21

45 1-[(6-Fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-pirimidil)piperazina (compuesto 21)

Los compuestos *N*-(6-fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-pirimidil)piperazina se hicieron

reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 71%). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3,68(s, 4H), 3,96(s, 3H), 4,12 (s, 4H), 6,23(t, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,89-7,00(m, 1H), 7,36-7,43(m, 1H), 7,67(m, 1H), 8,32(d, $J=4,4$ Hz, 2H).

EJEMPLO 22

5 1-[(6-Cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-fenilpiperazina (compuesto 22)

a) 3-Amino-6-cloro-2-metoxiquinoxalina

10 A 3-amino-2,6-dicloroquinoxalina (1,30 g, 6,07 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (60 ml) se añadió el 25% en peso de metóxido de sodio (13,1 g, 60,7 mmol) en metanol a temperatura ambiente y se siguió agitando a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El producto se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO_4 . Después de una concentración a presión reducida, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 . La extracción del residuo con una mezcla de *n*-hexano:acetato de etilo (2:1) y su concentración dio 1,22 g del compuesto del título (rendimiento del 96%).

b) *N*-(6-cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo

15 Los compuestos 3-amino-6-cloro-2-metoxiquinoxalina (629 mg, 3,00 mmol) y cloroformiato de etilo (391 mg, 3,60 mmol) se disolvieron en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente y se les añadió piridina (285 mg, 3,60 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas, se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 . La extracción del residuo con una mezcla de *n*-hexano:acetato de etilo (3:1) y su concentración dio 803 mg del compuesto del título (rendimiento del 95%).

20 c) 1-[(6-Cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbo-nil]-4-fenilpiperazina

25 Los compuestos *N*-(6-cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo (27 mg, 0,10 mmol) y 1-fenilpiperazina (24 mg, 0,15 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (2 ml) a temperatura ambiente y se les añadió DBU (23 mg, 0,15 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 7 horas, se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 . La extracción del residuo con una mezcla de *n*-hexano:acetato de etilo (2:1) y su concentración dio 36 mg del compuesto del título (rendimiento del 91%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,22-3,10(m, 4H), 3,75-3,78(m, 3H), 4,08-4,13(m, 4H), 6,89-6,96(m, 3H), 7,19-7,44(m, 5H), 7,64-7,80(m, 1H).

EJEMPLO 23

1-[(6-Cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-metoxifenil)piperazina (compuesto 23)

30 Los compuestos *N*-(6-cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-metoxifenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 22 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 77%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,10-3,17(m, 4H), 3,80-3,89(m, 6H), 4,08-4,15(m, 4H), 6,88-7,07(m, 4H), 7,20-7,32(m, 1H), 7,41-7,44(m, 1H), 7,50-7,68(m, 1H), 7,82(s, 1H).

EJEMPLO 24

35 1-[(6-Cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3-metoxifenil)piperazina (compuesto 24)

Los compuestos *N*-(6-cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3-metoxifenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 22 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 70%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,22-3,30(m, 4H), 3,76-3,80(m, 6H), 4,08-4,14(m, 4H), 6,46-6,57(m, 3H), 7,20(t, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,34-7,44(m, 1H), 7,50-7,67(m, 1H), 7,80(s, 1H).

EJEMPLO 25

1-[(6-Cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(4-metoxifenil)piperazina (compuesto 25)

Los compuestos *N*-(6-cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(4-metoxifenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 22 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 81%). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3,16(s, 4H), 3,78(s, 3H), 4,16(s, 4H), 6,88-6,93(m, 4H), 7,27-7,80(m, 4H).

EJEMPLO 26

1-[(6-Cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3,5-dimetoxifenil)piperazina (compuesto 26)

Los compuestos *N*-(6-cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3,5-dimetoxifenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 22 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 81%). EM(ESI) m/z 458 ($M+1$).

EJEMPLO 27

1-[(6-Cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3,4,5-trimetoxifenil)piperazina (compuesto 27)

5 Los compuestos *N*-(6-cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3,4,5-trimetoxifenil) piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 22 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 84%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,17-3,25(m, 4H), 3,81-3,86(m, 12H), 4,09-4,16(m, 4H), 6,21(s, 2H), 7,21-7,30(m, 1H), 7,33-7,54(m, 1H), 7,58-7,69(m, 1H), 7,81(s, 1H).

EJEMPLO 28

1-[(6-Cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-metilfenil)piperazina (compuesto 28)

10 Los compuestos *N*-(6-cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-metilfenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 22 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 80%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,35(s, 3H), 2,95-3,02(m, 4H), 3,74-3,77(m, 3H), 4,08-4,14(m, 4H), 7,01-7,57(m, 7H), 7,64-7,85(m, 1H).

EJEMPLO 29

1-[(6-Cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3-metilfenil)piperazina (compuesto 29)

15 Los compuestos *N*-(6-cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3-metilfenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 22 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 90%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,20-3,30(m, 4H), 3,74-3,77(m, 3H), 4,11-4,14(m, 4H), 6,74-6,77(m, 3H), 7,16-7,25(m, 4H), 7,64-7,81(m, 1H).

EJEMPLO 30

20 1-[(6-Cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2,6-dimetilfenil)piperazina (compuesto 30)

Los compuestos *N*-(6-cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2,6-dimetilfenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 22 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 67%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,33-2,40(m, 6H), 3,14-3,22(m, 4H), 3,69-3,76(m, 3H), 4,06-4,18(m, 4H), 6,97-7,04(m, 3H), 7,20-7,85(m, 4H).

EJEMPLO 31

1-[(6-Cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3,5-dimetilfenil)piperazina (compuesto 31)

30 Los compuestos *N*-(6-cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3,5-dimetilfenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 22 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 79%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,29(s, 6H), 3,19-3,29(m, 4H), 3,73-3,89(m, 3H), 4,11-4,14(m, 4H), 6,58(s, 3H), 7,19-7,25(m, 1H), 7,36-7,64(m, 2H), 7,67-7,81(m, 1H).

EJEMPLO 32

1-[(6-Cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3-trifluorotolil)piperazina (compuesto 32)

35 Los compuestos *N*-(6-cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3-trifluorotolil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 22 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 84%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,27-3,37(m, 4H), 3,76-3,80(m, 3H), 4,12-4,14(m, 4H), 7,08-7,26(m, 4H), 7,36-7,45(m, 3H), 7,64-7,80(m, 1H).

EJEMPLO 33

1-[(6-Cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-fluorofenil)piperazina (compuesto 33)

40 Los compuestos *N*-(6-cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-fluorofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 22 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 80%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,12-3,21(m, 4H), 3,77-3,84(m, 3H), 4,11-4,15(m, 4H), 6,95-7,10(m, 4H), 7,20-7,45(m, 3H), 7,65-7,82(m, 1H).

EJEMPLO 34

1-[(6-Cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina (compuesto 34)

45 Los compuestos *N*-(6-fluoro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(4-fluorofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 22 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 77%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,13-3,20(m, 4H), 3,77(s, 3H), 4,14(s, 4H), 6,88-7,02(m, 4H), 7,20-7,24(m, 1H), 7,36-7,44(m,

1H), 7,50-7,67(m, 1H), 7,80(s, 1H).

EJEMPLO 35

1-[(6-Cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-clorofenil)piperazina (compuesto 35)

5 Los compuestos *N*-(6-cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-clorofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 22 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 76%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,08-3,17(m, 4H), 3,78-3,86(m, 3H), 4,09-4,15(m, 4H), 7,00-7,07(m, 2H), 7,20-7,45(m, 5H), 7,65-7,84(m, 1H).

EJEMPLO 36

1-[(6-Cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3-clorofenil)piperazina (compuesto 36)

10 Los compuestos *N*-(6-cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3-clorofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 22 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 85%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,22-3,32(m, 4H), 3,73-3,77(m, 3H), 4,11-4,14(m, 4H), 6,78-6,90(m, 3H), 7,19-7,44(m, 4H), 7,64-7,80(m, 1H).

EJEMPLO 37

15 1-[(6-Cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(4-clorofenil)piperazina (compuesto 37)

Los compuestos *N*-(6-cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(4-clorofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 22 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 96%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,18-3,26(m, 4H), 3,76(s, 3H), 4,11-4,14(m, 4H), 6,84-6,87(d, J=8,7 Hz, 2H), 7,22-7,34(m, 3H), 7,41-7,53(m, 1H), 7,65-7,66(m, 1H), 7,79(s, 1H).

EJEMPLO 38

1-[(6-Cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-cianofenil)piperazina (compuesto 38)

25 Los compuestos *N*-(6-cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-cianofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 22 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 91%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,25-3,32(m, 4H), 3,84(s, 3H), 4,08-4,15(m, 4H), 7,06-7,08(m, 2H), 7,21(m, 1H), 7,41-7,67(m, 4H), 7,82(s, 1H).

EJEMPLO 39

1-[(6-Cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(4-acetilfenil)piperazina (compuesto 39)

30 Los compuestos *N*-(6-cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(4-acetilfenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 22 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 85%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,54(s, 3H), 3,50(s, 4H), 3,80(s, 3H), 4,14(s, 4H), 6,89(d, J=7,7 Hz, 2H), 7,44(s, 1H), 7,66(s, 1H), 7,79(s, 1H), 7,91(d, J=7,7 Hz, 2H).

EJEMPLO 40

1-[(6-Cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(4-nitrofenil)fenil)piperazina (compuesto 40)

35 Los compuestos *N*-(6-cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(4-nitrofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 22 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 82%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,62-3,66(m, 8H), 4,06 (s, 3H), 7,07(d, J=9,0 Hz, 2H), 7,58(d, J=8,4 Hz, 1H), 7,76-7,80(m, 2H), 8,11(d, J=9,0 Hz, 2H), 9,46(s, 1H).

EJEMPLO 41

1-[(6-Cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-piridil)piperazina (compuesto 41)

40 Los compuestos *N*-(6-cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-piridil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 22 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 70%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,63-3,73(m, 7H), 4,08-4,15(m, 4H), 6,68(d, J=8,7 Hz, 2H), 7,20-7,31(m, 1H), 7,42-7,53(m, 2H), 7,65-7,80(m, 2H), 8,21(d, J=3,6 Hz, 1H).

EJEMPLO 42

45 1-[(6-Cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-pirimidil)piperazina (compuesto 42)

Los compuestos *N*-(6-cloro-2-metoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-pirimidil)piperazina se hicieron

reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 22 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 90%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,71(s, 4H), 3,99(s, 3H), 4,15(s, 4H), 6,55(s, 1H), 7,27-7,43(m, 2H), 7,66(s, 1H), 7,80(s, 1H), 8,35(s, 2H).

EJEMPLO 43

5 1-[(2-Metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-fenilpiperazina (compuesto 43)

a) 3-Amino-2-metoxi-6-metilquinoxalina

10 A 3-amino-2-cloro-6-metilquinoxalina (550 mg, 2,84 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió el 25% en peso de metóxido de sodio (6,14 g, 28,4 mmol) en metanol a temperatura ambiente y se siguió agitando a temperatura ambiente durante 60 minutos. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El producto se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO_4 . Después de una concentración a presión reducida, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 . La extracción del residuo con una mezcla de *n*-hexano:acetato de etilo (2:1) y su concentración dio 467 mg del compuesto del título (rendimiento del 87%).

b) *N*-(2-metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)carbamato de etilo

15 Los compuestos 3-amino-2-metoxi-6-metilquinoxalina (568 mg, 3,60 mmol) y cloroformiato de etilo (391 mg, 3,60 mmol) se disolvieron en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente y se les añadió piridina (285 mg, 3,60 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas, se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 . La extracción del residuo con una mezcla de *n*-hexano:acetato de etilo (3:1) y su concentración dio 768 mg del compuesto del título (rendimiento del 98%).

20 c) 1-[(2-Metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)aminocarbo-nil]-4-fenilpiperazina

25 Los compuestos *N*-(2-metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)carbamato de etilo (26 mg, 0,10 mmol) y 1-fenilpiperazina (24 mg, 0,15 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (2 ml) a temperatura ambiente y se les añadió DBU (23 mg, 0,15 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 7 horas, se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 . La extracción del residuo con una mezcla de *n*-hexano:acetato de etilo (2:1) y su concentración dio 34 mg del compuesto del título (rendimiento del 90%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,42-2,48(m, 3H), 3,22-3,30(m, 4H), 3,77(s, 3H), 4,12(s, 4H), 6,90-7,12(m, 4H), 7,25-7,32(m, 3H), 7,48-7,65(m, 2H).

EJEMPLO 44

1-[(2-Metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-metoxifenil)piperazina (compuesto 44)

30 Los compuestos *N*-(2-metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-metoxifenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 43 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 66%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,42-2,49(m, 3H), 3,10-3,16(m, 4H), 3,80-3,89(m, 6H), 4,08-4,17(m, 4H), 6,88-7,11 (m, 5H), 7,26-7,32(m, 1H), 7,48-7,64(m, 2H).

EJEMPLO 45

35 1-[(2-Metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3-metoxifenil)piperazina (compuesto 45)

Los compuestos *N*-(2-metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3-metoxifenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 43 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 73%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,43-2,48(m, 3H), 3,23-3,30(m, 4H), 3,76-3,87(m, 3H), 4,04-4,13(m, 4H), 6,45-6,50 (m, 2H), 6,57(d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,01-7,12(m, 1H), 7,17-7,33(m, 3H), 7,48-7,65(m, 2H).

40 EJEMPLO 46

1-[(2-Metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(4-metoxifenil)piperazina (compuesto 46)

45 Los compuestos *N*-(2-metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(4-metoxifenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 43 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 80%). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,48(s, 3H), 3,16-3,14(m, 4H), 3,78-3,82(m, 6H), 4,13(s, 4H), 6,84-7,02(m, 4H), 7,14-7,33(m, 3H), 7,53-7,64(m, 1H).

EJEMPLO 47

1-[(2-Metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3,5-dimetoxifenil)piperazina (compuesto 47)

50 Los compuestos *N*-(2-metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3,5-dimetoxifenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 43 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 94%). MS(ESI) m/z 438 ($M+1$).

EJEMPLO 48

1-[(2-Metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3,4,5-trimetoxifenil)piperazina (compuesto 48)

5 Los compuestos *N*-(2-metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3,4,5-trimetoxifenil) piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 43 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 94%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,44-2,49(m, 3H), 3,18-3,25(m, 4H), 3,80-3,86(m, 12H), 4,04-4,13(m, 4H), 6,20(s, 2H), 7,02-7,20(m, 1H), 7,31-7,40(m, 1H), 7,46-7,63(m, 2H).

EJEMPLO 49

1-[(2-Metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-metilfenil)piperazina (compuesto 49)

10 Los compuestos *N*-(2-metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-metilfenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 43 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 95%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,32-2,56(m, 6H), 2,88-3,00(m, 4H), 3,77(s, 3H), 4,08-4,13(m, 4H), 7,02-7,04(m, 3H), 7,19-7,39(m, 3H), 7,51-7,65(m, 2H).

EJEMPLO 50

1-[(2-Metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3-metilfenil)piperazina (compuesto 50)

15 Los compuestos *N*-(2-metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3-metilfenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 43 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 90%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,33-2,46(m, 6H), 3,14-3,37(m, 4H), 3,73-3,87(m, 3H), 4,05-4,18(m, 4H), 6,72-6,78(m, 3H), 7,00-7,20(m, 2H), 7,30-7,38(m, 1H), 7,49-7,62(m, 2H).

EJEMPLO 51

20 1-[(2-Metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2,6-dimetilfenil)piperazina (compuesto 51)

Los compuestos *N*-(2-metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2,6-dimetilfenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 43 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 88%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,04-2,58(m, 9H), 3,14-3,20(m, 4H), 3,71-3,76(m, 3H), 4,07-4,14(m, 4H), 7,00-7,15(m, 4H), 7,25-7,76(m, 3H).

EJEMPLO 52

1-[(2-Metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3,5-dimetilfenil)piperazina (compuesto 52)

30 Los compuestos *N*-(2-metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3,5-dimetilfenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 43 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 87%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,29(s, 6H), 2,42-2,48(m, 3H), 3,20-3,28(m, 4H), 3,75-3,80(m, 3H), 4,10-4,13(m, 4H), 6,59(s, 3H), 7,00-7,12(m, 1H), 7,31(d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,48-7,65(m, 2H).

EJEMPLO 53

1-[(2-Metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3-trifluorotolil)piperazina (compuesto 53)

35 Los compuestos *N*-(2-metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3-trifluorotolil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 43 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 82%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,46-2,49(m, 3H), 3,18-3,31(m, 4H), 3,73-3,80(m, 3H), 4,10-4,19(m, 4H), 7,10-7,20(m, 4H), 7,34-7,39(m, 2H), 7,56-7,65(m, 2H).

EJEMPLO 54

1-[(2-Metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-fluorofenil)piperazina (compuesto 54)

40 Los compuestos *N*-(2-metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-fluorofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 43 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 79%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,42-2,49(m, 3H), 3,12-3,19(m, 4H), 3,79(s, 3H), 4,11-4,13(m, 4H), 6,97-7,12(m, 5H), 7,26-7,33(m, 1H), 7,48-7,63(m, 2H).

EJEMPLO 55

1-[(2-Metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina (compuesto 55)

45 Los compuestos *N*-(2-metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(4-fluorofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 43 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 70%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,43-2,49(m, 3H), 3,13-3,21(m, 4H), 3,77(s, 3H), 4,11-4,13(m, 4H), 6,88-6,99(m, 4H), 7,13(m,

1H), 7,25(m, 1H), 7,48-7,65(m, 2H).

EJEMPLO 56

1-[(2-Metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-clorofenil)piperazina (compuesto 56)

5 Los compuestos *N*-(2-metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-clorofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 43 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 66%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,43-2,49(m, 3H), 3,10-3,15(m, 4H), 3,81(s, 3H), 3,08-4,12(m, 4H), 7,00-7,12(m, 3H), 7,24-7,40(m, 3H), 7,49-7,65(m, 2H).

EJEMPLO 57

1-[(2-Metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3-clorofenil)piperazina (compuesto 57)

10 Los compuestos *N*-(2-metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3-clorofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 43 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 72%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,45(s, 3H), 3,26(s, 4H), 3,77(s, 3H), 4,08-4,18(m, 4H), 6,78-6,90(m, 3H), 7,15-7,38(m, 3H), 7,56-7,64(m, 2H).

EJEMPLO 58

15 1-[(2-Metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(4-clorofenil)piperazina (compuesto 58)

Los compuestos *N*-(2-metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(4-clorofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 43 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 78%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,44-2,47(m, 3H), 3,19-3,26(m, 4H), 3,78(s, 3H), 4,12(s, 4H), 6,87(d, *J*=8,9 Hz, 2H), 7,01-7,11(m, 1H), 7,22-7,26(m, 3H), 7,52-7,61(m, 2H).

EJEMPLO 59

1-[(2-Metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-cianofenil)piperazina (compuesto 59)

25 Los compuestos *N*-(2-metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-cianofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 43 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 91%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,46(s, 3H), 3,28(s, 4H), 3,86(s, 3H), 4,08-4,19(m, 4H), 7,01-7,08(m, 3H), 7,17-7,37(m, 1H), 7,49-7,61(m, 4H).

EJEMPLO 60

1-[(2-Metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(4-acetilfenil)piperazina (compuesto 60)

30 Los compuestos *N*-(2-metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(4-acetilfenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 43 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 87%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,45-2,53(m, 6H), 3,47(s, 4H), 3,81(s, 3H), 3,87-4,13(m, 4H), 6,88(d, *J*=8,7 Hz, 2H), 7,22-7,36(m, 2H), 7,56-7,76(m, 2H), 7,90(d, *J*=8,7 Hz, 2H).

EJEMPLO 61

1-[(2-Metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(4-nitrofenil)piperazina (compuesto 61)

35 Los compuestos *N*-(2-metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(4-nitrofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 43 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 86%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,46(s, 3H), 3,52-3,58(m, 4H), 3,82(s, 3H), 4,09-4,13(m, 4H), 6,85(d, *J*=9,2 Hz, 2H), 7,03-7,15(m, 1H), 7,41(m, 1H), 7,52-7,58(m, 2H), 8,16(d, *J*=9,2 Hz, 2H).

EJEMPLO 62

1-[(2-Metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-piridil)piperazina (compuesto 62)

40 Los compuestos *N*-(2-metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-piridil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 43 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 83%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,43-2,47(m, 3H), 3,63-3,73(m, 7H), 4,13(s, 4H), 6,67(d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,01-7,12(m, 1H), 7,30-7,33(m, 1H), 7,48-7,62(m, 3H), 8,21((d, *J*=4,8 y 1,5 Hz, 1H).

EJEMPLO 63

45 1-[(2-Metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-pirimidil)piperazina (compuesto 63)

Los compuestos *N*-(2-metoxi-6-metilquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-piridinil)piperazina se hicieron

reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 43 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 93%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,47(s, 4H), 3,71(s, 3H), 3,91-3,99(m, 4H), 4,13(s, 3H), 6,53(s, 1H), 7,01-7,13(m, 1H), 7,27-7,30(m, 1H), 7,52-7,61(m, 2H), 8,33(d, $J=4,8$ Hz, 2H).

EJEMPLO 64

5 1-[(2,6-Dimetoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-fenilpiperazina (compuesto 64)

a) 3-Amino-2,6-dimetoxiquinoxalina

10 A 3-amino-2-cloro-6-metoxiquinoxalina (1,50 g, 7,16 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (60 ml) se añadió el 25% en peso de metóxido de sodio (15,5 g, 71,6 mmol) en metanol a temperatura ambiente y se siguió agitando a temperatura ambiente durante 21 minutos. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El producto se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO_4 . Después de una concentración a presión reducida, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 . La extracción del residuo con una mezcla de *n*-hexano:acetato de etilo (2:1) y su concentración dio 1,18 g del compuesto del título (rendimiento del 80%).

b) *N*-(2,6-dimetoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo

15 Los compuestos 3-amino-2,6-metoxiquinoxalina (616 mg, 3,00 mmol) y cloroformiato de etilo (391 mg, 3,60 mmol) se disolvieron en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente y se les añadió piridina (285 mg, 3,60 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas, se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 . La extracción del residuo con una mezcla de *n*-hexano:acetato de etilo (3:1) y su concentración dio 799 mg del compuesto del título (rendimiento del 96%).

20 c) 1-[(2,6-Dimetoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-fenilpiperazina

25 Los compuestos *N*-(2,6-dimetoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo (28 mg, 0,10 mmol) y 1-fenilpiperazina (24 mg, 0,15 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (2 ml) a temperatura ambiente y se les añadió DBU (23 mg, 0,15 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 7 horas, se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 . La extracción del residuo con una mezcla de *n*-hexano:acetato de etilo (2:1) y su concentración dio 36 mg del compuesto del título (rendimiento del 92%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,27(s, 4H), 3,73-3,86(m, 6H), 4,08-4,11(m, 4H), 6,88-7,03(m, 4H), 7,15(s, 1H), 7,26-7,33(m, 3H), 7,57-7,62(m, 1H).

EJEMPLO 65

1-[(2,6-Dimetoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-metoxifenil)piperazina (compuesto 65)

30 Los compuestos *N*-(2,6-dimetoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-metoxifenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 64 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 84%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,15(s, 4H), 3,83-3,89(m, 9H), 4,12-4,17(m, 4H), 6,88-6,95(m, 3H), 7,02-7,05(m, 1H), 7,14(d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,31(s, 1H), 7,51(d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,63(d, $J=9,0$ Hz, 1H).

EJEMPLO 66

35 1-[(2,6-Dimetoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3-metoxifenil)piperazina (compuesto 66)

Los compuestos *N*-(2,6-dimetoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3-metoxifenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 64 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 80%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,28(s, 4H), 3,80-3,87(m, 9H), 4,11(s, 4H), 6,45-6,49(m, 2H), 6,56(d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,91(s, 1H), 7,04-7,36(m, 3H), 7,53-7,62(m, 1H).

EJEMPLO 67

1-[(2,6-Dimetoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(4-metoxifenil)piperazina (compuesto 67)

45 Los compuestos *N*-(2,6-dimetoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(4-metoxifenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 64 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 81%). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3,16(s, 4H), 3,78-3,88(m, 9H), 4,12-4,17(m, 4H), 6,84-6,97(m, 4H), 7,16-7,32(m, 3H), 7,62-7,66(m, 1H).

EJEMPLO 68

1-[(2,6-Dimetoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3,5-dimetoxifenil)piperazina (compuesto 68)

50 Los compuestos *N*-(2,6-dimetoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3,5-dimetoxifenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 64 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 81%). EM(ESI) m/z 454 ($M+1$).

EJEMPLO 69

1-[(2,6-Dimetoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3,4,5-trimetoxifenil)piperazina (compuesto 69)

5 Los compuestos *N*-(2,6-dimetoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3-metoxifenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 64 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 97%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,55-3,87(m, 10H), 4,12(s, 4H), 6,67(d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,14(d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,25(s, 1H), 7,34(s, 1H), 7,51(t, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,64(d, *J*=9,0 Hz, 1H), 8,21(d, *J*=3,6 Hz, 1H).

EJEMPLO 70

1-[(2,6-Dimetoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-metilfenil)piperazina (compuesto 70)

10 Los compuestos *N*-(2,6-dimetoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-metilfenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 64 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 90%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,35(s, 3H), 2,95-3,02(m, 4H), 3,75-3,90(m, 6H), 4,09-4,13(m, 4H), 6,99-7,31(m, 7H), 7,50-7,66(m, 1H).

EJEMPLO 71

1-[(2,6-Dimetoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3-metilfenil)piperazina (compuesto 71)

15 Los compuestos *N*-(2,6-dimetoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3-metilfenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 64 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 95%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,33(s, 3H), 3,26(s, 4H), 3,72-3,89(m, 6H), 4,09-4,18(m, 4H), 6,72-6,78(m, 4H), 7,03-7,37(m, 3H), 7,57-7,65(m, 1H).

EJEMPLO 72

20 1-[(2,6-Dimetoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2,6-dimetilfenil)piperazina (compuesto 72)

Los compuestos *N*-(2,6-dimetoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2,6-dimetilfenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 64 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 87%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,33-2,36(m, 6H), 3,14-3,22(m, 4H), 3,70-3,90(m, 6H), 4,09-4,15(m, 4H), 6,67-7,32(m, 6H), 7,50-7,65(m, 1H).

EJEMPLO 73

1-[(2,6-Dimetoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3,5-dimetilfenil)piperazina (compuesto 73)

30 Los compuestos *N*-(2,6-dimetoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3,5-dimetilfenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 64 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 65%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,28(s, 6H), 3,26(s, 4H), 3,76-3,87(m, 6H), 4,11(s, 4H), 6,59(s, 2H), 6,90(m, 1H), 7,14(d, *J*=8,7 Hz, 1H), 7,32(s, 1H), 7,51(d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,64(d, *J*=8,7 Hz, 1H).

EJEMPLO 74

1-[(2,6-Dimetoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3-trifluorotolil)piperazina (compuesto 74)

35 Los compuestos *N*-(2,6-dimetoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3-trifluorotolil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 64 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 77%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,33(s, 4H), 3,74-3,90(m, 6H), 4,09-4,19(m, 4H), 6,92(s, 1H), 7,02-7,19(m, 5H), 7,38(t, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,59-7,66(m, 1H).

EJEMPLO 75

1-[(2,6-Dimetoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-fluorofenil)piperazina (compuesto 75)

40 Los compuestos *N*-(2,6-dimetoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-fluorofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 64 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 72%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,18(s, 4H), 3,73-3,88(m, 6H), 4,11-4,15(m, 4H), 6,88-7,15(m, 5H), 7,33(s, 1H), 7,51(d, *J*=8,7 Hz, 1H), 7,64(d, *J*=9,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 76

1-[(2,6-Dimetoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(4-fluorofenil)piperazina (compuesto 76)

45 Los compuestos *N*-(2,6-dimetoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(4-fluorofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 64 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 90%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,17(s, 4H), 3,78-3,89(m, 6H), 4,11-4,15(m, 4H), 6,88-7,02(m, 4H), 7,14-7,36(m, 3H), 7,58-

7,62(m, 1H).

EJEMPLO 77

1-[(2,6-Dimetoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-clorofenil)piperazina (compuesto 77)

5 Los compuestos *N*-(2,6-dimetoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-clorofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 64 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 89%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,09-3,16(m, 4H), 3,79-3,90(m, 6H), 4,10-4,16(m, 4H), 7,00-7,30(m, 7H), 7,38-7,66(m, 1H).

EJEMPLO 78

1-[(2,6-Dimetoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(3-clorofenil)piperazina (compuesto 78)

10 Los compuestos *N*-(2,6-dimetoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(3-clorofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 64 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 85%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,21-3,32(m, 4H), 3,75-3,88(m, 6H), 4,10-4,13(m, 4H), 6,80-6,90(m, 4H), 7,14-7,29(m, 3H), 7,63-7,66(m, 1H).

EJEMPLO 79

1-[(2,6-Dimetoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(4-clorofenil)piperazina (compuesto 79)

15 Los compuestos *N*-(2,6-dimetoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(4-clorofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 64 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 86%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,25(s, 4H), 3,77(s, 3H), 3,87(s, 3H), 4,09-4,12(m, 4H), 6,86-7,00(m, 3H), 7,12-7,24(m, 3H), 7,55-7,65(m, 2H).

EJEMPLO 80

20 1-[(2,6-Dimetoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-cianofenil)piperazina (compuesto 80)

Los compuestos *N*-(2,6-dimetoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-cianofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 64 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 94%). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3,30(s, 4H), 3,88-3,90(m, 6H), 4,07-4,20(m, 4H), 6,94-7,07(m, 3H), 7,27-7,34(m, 2H), 7,53-7,63(m, 3H).

EJEMPLO 81

1-[(2,6-Dimetoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(4-acetilfenil)piperazina (compuesto 81)

25 Los compuestos *N*-(2,6-dimetoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(4-acetilfenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 64 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 87%). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,54-2,58(m, 3H), 3,49-3,67(m, 4H), 3,87-3,96(m, 6H), 4,12-4,16(m, 4H), 6,87-7,03(m, 2H), 7,19-7,31(m, 3H), 7,62-7,66(m, 1H), 7,89-7,97(m, 2H).

EJEMPLO 82

1-[(2,6-Dimetoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(4-nitrofenil)piperazina (compuesto 82)

35 Los compuestos *N*-(2,6-dimetoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(4-nitrofenil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 64 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 81%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,57(s, 4H), 3,75-3,87(m, 6H), 4,09-4,16(m, 4H), 6,84(d, J=9,3 Hz, 2H), 6,91-7,27(m, 3H), 7,56-7,63(m, 1H), 8,16(d, J=9,3 Hz, 2H).

EJEMPLO 83

1-[(2,6-Dimetoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-piridil)piperazina (compuesto 83)

40 Los compuestos *N*-(2,6-dimetoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-piridil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 64 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 84%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,87(s, 3H), 3,73-3,88(m, 6H), 4,11-4,15(m, 4H), 6,88-7,15(m, 5H), 7,33(s, 1H), 7,51(d, J=8,7 Hz, 1H), 7,64(d, J=9,0, 1H).

EJEMPLO 84

1-[(2,6-Dimetoxiquinoxalin-3-il)aminocarbonil]-4-(2-pirimidil)piperazina (compuesto 84)

45 Los compuestos *N*-(2,6-dimetoxiquinoxalin-3-il)carbamato de etilo y 1-(2-pirimidil)piperazina se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 64 para obtener el compuesto del título (rendimiento del 80%). RMN

^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,72(s, 3H), 3,87-3,96(m, 7H), 4,12-4,15(m, 4H), 6,54(t, $J=4,8$, 1H), 6,92(s, 1H), 7,04-7,36(m, 3H), 7,62(m, 1H), 8,34(d, $J=4,8$, 2H).

Las estructuras de los compuestos 1 a 84 se presentan en la tabla siguiente 1a-1c.

Tabla 1a

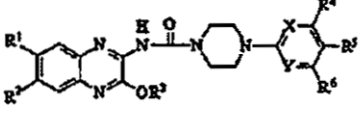
 (1)								
Compuestos	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X	Y
1	F	H	Me	H	H	H	C-H	C-H
2	F	H	Me	H	H	H	C-OMe	C-H
3	F	H	Me	OMe	H	H	C-H	C-H
4	F	H	Me	H	OMe	H	C-H	C-H
5	F	H	Me	OMe	H	OMe	C-H	C-H
6	F	H	Me	OMe	OMe	OMe	C-H	C-H
7	F	H	Me	H	H	H	C-Me	C-H
8	F	H	Me	Me	H	H	C-H	C-H
9	F	H	Me	H	H	H	C-Me	C-Me
10	F	H	Me	Me	H	Me	C-H	C-H
11	F	H	Me	CF ₃	H	H	C-H	C-H
12	F	H	Me	H	H	H	C-F	C-H
13	F	H	Me	H	F	H	C-H	C-H
14	F	H	Me	H	H	H	C-Cl	C-H
15	F	H	Me	Cl	H	H	C-H	C-H
16	F	H	Me	H	Cl	H	C-H	C-H
17	F	H	Me	H	H	H	C-CN	C-H
18	F	H	Me	H	Ac	H	C-H	C-H
19	F	H	Me	H	NO ₂	H	C-H	C-H
20	F	H	Me	H	H	H	N	C-H
21	F	H	Me	H	H	H	N	N
22	Cl	H	Me	H	H	H	C-H	C-H
23	Cl	H	Me	H	H	H	C-OMe	C-H
24	Cl	H	Me	OMe	H	H	C-H	C-H
25	Cl	H	Me	H	OMe	H	C-H	C-H
26	Cl	H	Me	OMe	H	OMe	C-H	C-H
27	Cl	H	Me	OMe	OMe	OMe	C-H	C-H
28	Cl	H	Me	H	H	H	C-Me	C-H
29	Cl	H	Me	Me	H	H	C-H	C-H
30	Cl	H	Me	H	H	H	C-Me	C-Me

Tabla 1b

31	Cl	H	Me	Me	H	Me	C-H	C-H
32	Cl	H	Me	CF ₃	H	H	C-H	C-H
33	Cl	H	Me	H	H	H	C-F	C-H
34	Cl	H	Me	H	F	H	C-H	C-H
35	Cl	H	Me	H	H	H	C-Cl	C-H
36	Cl	H	Me	Cl	H	H	C-H	C-H
37	Cl	H	Me	H	Cl	H	C-H	C-H
38	Cl	H	Me	H	H	H	C-CN	C-H
39	Cl	H	Me	H	Ac	H	C-H	C-H
40	Cl	H	Me	H	NO ₂	H	C-H	C-H
41	Cl	H	Me	H	H	H	N	C-H
42	Cl	H	Me	H	H	H	N	N
43	Me	H	Me	H	H	H	C-H	C-H
44	Me	H	Me	H	H	H	C-OMe	C-H
45	Me	H	Me	OMe	H	H	C-H	C-H
46	Me	H	Me	H	OMe	H	C-H	C-H
47	Me	H	Me	OMe	H	OMe	C-H	C-H
48	Me	H	Me	OMe	OMe	OMe	C-H	C-H
49	Me	H	Me	H	H	H	C-Me	C-H
50	Me	H	Me	Me	H	H	C-H	C-H
51	Me	H	Me	H	H	H	C-Me	C-Me
52	Me	H	Me	Me	H	Me	C-H	C-H
53	Me	H	Me	CF ₃	H	H	C-H	C-H
54	Me	H	Me	H	H	H	C-F	C-H
55	Me	H	Me	H	F	H	C-H	C-H
56	Me	H	Me	H	H	H	C-Cl	C-H
57	Me	H	Me	Cl	H	H	C-H	C-H
58	Me	H	Me	H	Cl	H	C-H	C-H
59	Me	H	Me	H	H	H	C-CN	C-H
60	Me	H	Me	H	Ac	H	C-H	C-H
61	Me	H	Me	H	NO ₂	H	C-H	C-H
62	Me	H	Me	H	H	H	N	C-H
63	Me	H	Me	H	H	H	N	N
64	MeO	H	Me	H	H	H	C-H	C-H
65	MeO	H	Me	H	H	H	C-OMe	C-H
66	MeO	H	Me	OMe	H	H	C-H	C-H
67	MeO	H	Me	H	OMe	H	C-H	C-H
68	MeO	H	Me	OMe	H	OMe	C-H	C-H
69	MeO	H	Me	OMe	OMe	OMe	C-H	C-H

Tabla 1c

70	MeO	H	Me	H	H	H	C-Me	C-H
71	MeO	H	Me	Me	H	H	C-H	C-H
72	MeO	H	Me	H	H	H	C-Me	C-Me
73	MeO	H	Me	Me	H	Me	C-H	C-H
74	MeO	H	Me	CF ₃	H	H	C-H	C-H
75	MeO	H	Me	H	H	H	C-F	C-H
76	MeO	H	Me	H	F	H	C-H	C-H
77	MeO	H	Me	H	H	H	C-Cl	C-H
78	MeO	H	Me	Cl	H	H	C-H	C-H
79	MeO	H	Me	H	Cl	H	C-H	C-H
80	MeO	H	Me	H	H	H	C-CN	C-H
81	MeO	H	Me	H	Ac	H	C-H	C-H
82	MeO	H	Me	H	NO ₂	H	C-H	C-H
83	MeO	H	Me	H	H	H	N	C-H
84	MeO	H	Me	H	H	H	N	N

Preparación farmacéutica

- 5 Lo siguiente ilustra formas de dosificación farmacéutica representativas que contienen el compuesto de la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de este (en adelante, compuesto X) para uso terapéutico o profiláctico en humanos. Las formulaciones pueden obtenerse por procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica y no se limitan a las formas de dosificación farmacéutica representativas.

1) Comprimido (compresión directa)

- 10 Una cantidad de 5,0 mg del compuesto X tamizado se mezcló con 14,1 mg de lactosa, 0,8 mg de crospovidona USNF y 0,1 mg de estearato de magnesio y la mezcla se comprimió para dar comprimidos.

2) Comprimido (hidroensamblaje)

- 15 Una cantidad de 5,0 mg del compuesto X tamizado se mezcló con 16,0 mg de lactosa y 4,0 mg de almidón y a la mezcla se añadieron 0,3 mg de polisorbato 80 disuelto en agua pura. Después de preparar partículas con la mezcla, las partículas se secaron, tamizaron y mezclaron con 2,7 mg de dióxido de silicio coloidal y 2,0 mg de estearato de magnesio. Las partículas se comprimieron para dar comprimidos.

3) Polvo y cápsula

- Una cantidad de 5,0 mg del compuesto X tamizado se mezcló con 14,8 mg de lactosa, 10,0 mg de polivinilpirrolidona y 0,2 mg de estearato de magnesio y con la mezcla se relleno una cápsula de gelatina de tamaño 5 mediante el equipamiento adecuado.

- 20 4) Inyección

Una cantidad de 100 mg del compuesto X se disolvió en 2.974 ml de agua destilada junto con 180 mg de manitol y 26 mg de Na₂HPO₄·12H₂O.

Pruebas biológicas

1. Crecimiento de líneas de células cancerosas

- 25 Las células cancerosas usadas en este estudio para determinar el efecto de los compuestos de quinazolina se obtuvieron de las fuentes siguientes: OVCAR-3 humanas (ovario), MCF-7 (mama, dependientes de hormonas), MDA-MB-231 (mama), PC3 (próstata), HepG2 (hígado), A549 (pulmón), Caki-1 (riñón), HT-29 (colon), HCT116 (colon) y PANC-1 (páncreas) de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) (Manassas, VA, EE. UU.); MKN-45 (estómago) de la colección DSMZ (Alemania); UMRC2 (riñón) del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. (Bethesda, MD, EE. UU.); Huvec (células endoteliales de vena umbilical humana), HEK293 (células embrionarias de riñón humano) y SK-OV-3 (ovario) del Banco de Líneas Celulares Coreano (Seúl, Corea). Las células OVCAR-3, MCF-7, PC3, HepG2, A549, HT-29 y MKN-45 se crecieron en el medio RPMI1640 (Invitrogen, Carlsbad, CA, EE. UU.), suplementado con suero bovino fetal ("FBS") al 10%, piruvato de sodio 1 mM, HEPES 10 mM y 100 u/ml de penicilina y 100 mg/ml de estreptomycin ("P/S"). Las células MDA-MB-231, HCT116, UMRC2, Caki-1, PANC-1 y HEK293 se mantuvieron en el medio de Eagle modificado por Dulbecco ("DMEM", Invitrogen), suplementado con FBS al 10%, P/S, HEPES 10 mM y L-glutamina 2mM. Las células HUVEC se mantuvieron en el medio M199 suplementado con 3 mg/ml del factor de crecimiento básico de fibroblastos ("bFGF"), 100 mg/ml de heparina y FBS al 20%. Todas las células se incubaron a 37°C con CO₂ humidificado al 5%.

2. Ensayo de inhibición del crecimiento celular

Se evaluó la capacidad de inhibición del crecimiento de los compuestos sustituidos de quinoxalina y piperazina frente a una diversidad de células tumorales humanas. También se estudió la importancia relativa de grupos sustituyentes concretos en los compuestos. Los compuestos sustituidos derivados de piperazina, preparados como se ha descrito anteriormente, se ensayaron con DMSO como control.

El ensayo de inhibición del crecimiento de diversos compuestos frente a líneas de células tumorales humanas se realizó por el procedimiento de la sulforrodamina B ("SRB") (Skehan y col., *J. National Cancer Institute*, 1990, 82, 1107-1112). Brevemente, se sembraron células tumorales en crecimiento exponencial en una placa de 96 pocillos a una densidad de $2\sim 3 \times 10^3$ células/pocillo, que se trataron con compuestos de quinazolina al día siguiente. Por cada tratamiento se usaron pocillos triplicados. Las células se incubaron con los diversos compuestos durante 96 horas a 37°C en una atmósfera de CO₂ humidificado al 5%. Después de la incubación de 96 horas, las células se fijaron con ácido tricloroacético ("TCA") al 10%, se incubaron durante 1 hora a 4°C y se lavaron tres veces con agua del grifo. Posteriormente, las células se tiñeron con sulforrodamina B al 0,4% en ácido acético al 1% durante 30 minutos, se lavaron cuatro veces con ácido acético al 1% y se secaron de nuevo al aire. Después de 5 minutos de agitación en una disolución de Tris 10 mM se midió la absorbancia de cada pocillo a 530 nm mediante un lector de microplacas Benchmark Plus (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, EE. UU.).

Para traducir los valores de DO₅₃₀ en el número de células vivas en cada pocillo se compararon los valores de DO₅₃₀ con aquellos de curvas estándar, DO₅₃₀ frente a número de células, generadas para cada línea celular. El porcentaje de supervivencia se calculó mediante la fórmula:

$$\% \text{ supervivencia} = \frac{\text{número de células vivas [ensayo]}}{\text{número de células vivas [control]}} \times 100$$

Los valores de la CI₅₀ se calcularon por análisis de regresión no lineal.

Por medio de las técnicas QSAR y de química combinatoria se sintetizó la numerosa serie de compuestos que incluye los compuestos mostrados en la tabla 1a-1f anterior. Los compuestos sintetizados se analizaron frente a al menos tres líneas celulares, PANC-1, MDA-MB-231 y UMRC2, a una concentración de aproximadamente 1 µM. Los compuestos que mostraron actividad en al menos una de estas líneas celulares se seleccionaron para su análisis posterior. De estos compuestos, algunos se seleccionaron para su posterior evaluación como agentes antiproliferativos de amplio espectro, como se muestra en la tabla 2a siguiente.

Tabla 2a

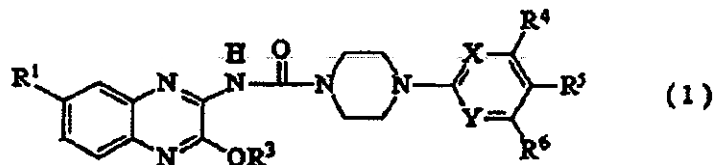
N° del com- puesto	Inhibición del crecimiento celular (CI_{50} , μM) por compuestos de quinoxalina y piperazina frente a líneas de células cancerosas humanas														
	MDA- MB-2 31	UMR C2	PANC -1	MKN 45	HepG 2	HT29	HCT1 16	PC-3	OVC AR3	MCF7	Caki- 1	A549	Hek 293	Huvec	SK-O V-3
2	0,064	0,10	0,35	0,093	0,12	0,15	0,16	0,22	0,076	0,19	0,11	0,20			
3	0,063	0,050	0,062	0,050	0,12	0,090	0,064	0,070	0,036	0,070	0,047	0,15			
5	0,012	0,013	0,021	0,020	0,019	0,021	0,019	0,021	0,012	0,025	0,011	0,021			
8	0,036	0,032	0,039	0,023	0,080	0,050	0,043	0,060	0,024	0,034	0,024	0,081			
10	0,023	0,022	0,024	0,027	0,021	0,031	0,025	0,022	0,025	0,031	0,019	0,023	0,25	0,05	0,1
11	0,25	0,39	1,06												
15	0,040	0,077	0,28	0,076	0,077	0,11	0,097	0,13	0,055	0,13	0,064	0,10			
24	0,41	0,68	1,66												
26	0,050	0,065	0,098	0,064	0,063	0,079	0,068	0,076	0,042	0,076	0,053	0,073			
29	0,16	0,30	0,95												
31	0,037	0,060	0,24	0,069	0,068	0,11	0,076	0,079	0,056	0,081	0,056	0,076	0,25	0,1	0,1
32	1,0	1,0	>1,0												
36	0,17	0,31	0,93												
45	0,27	0,45	1,31			0,05						0,25	0,5	0,5	1,0
47	0,032	0,039	0,070	0,040	0,045	0,048	0,047	0,063	0,023	0,063	0,029	0,055			
50	0,22	0,40	1,04												
52	0,050	0,050	0,28	0,080	0,081	0,14	0,10	0,11	0,065	0,12	0,071	0,097	0,1	0,1	0,25
53	>1,0	>1,0	>1,0												
57	0,14	0,24	0,64												
66	>1,0	>1,0	>1,0												
71	0,40	0,63	1,43												
73	0,057	0,10	0,33	0,081	0,081	0,12	0,11	0,14	0,059	0,097	0,066	0,11	0,1	0,1	0,1
78	>1,0	>1,0	>1,0												

Aplicabilidad industrial

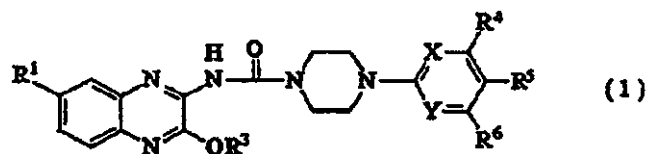
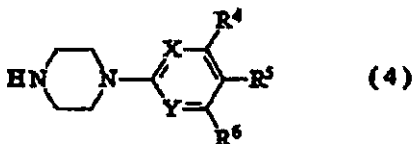
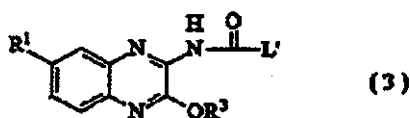
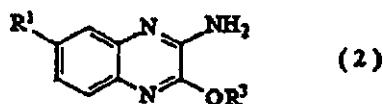
Los compuestos nuevos de la presente invención pueden proporcionar derivados nuevos de quinoxalina y piperazina o sales farmacéuticamente aceptables de estos con un fuerte efecto antiproliferativo y son útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, como cánceres, mediante la administración de compuestos de quinoxalina y piperazina.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (1) y las sales farmacéuticamente aceptables de este

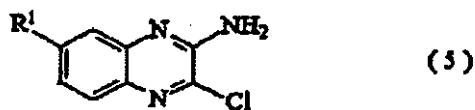


- 5 en el que X e Y son independientemente N o C-R⁷; R¹ es alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ o halógeno; R³ es alquilo C₁-C₆; R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, halógeno, ciano o nitro.
2. El compuesto de la fórmula (1) según se reivindica en la reivindicación 1, en el que X e Y son independientemente N, C-H, C-F, C-Cl, C-CN, C-CH₃ o C-OCH₃.
3. El compuesto de la fórmula (1) según se reivindica en la reivindicación 1, en el que R¹ es F, Cl, metilo o metoxi.
- 10 4. El compuesto de la fórmula (1) según se reivindica en la reivindicación 1, en el que R³ es metilo.
5. El compuesto de la fórmula (1) según se reivindica en la reivindicación 1, en el que R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, Cl, Br, nitro, metilo, trifluorometilo, metoxi o acetilo.
6. El compuesto de la fórmula (1) según se reivindica en la reivindicación 1, en el que R⁷ es hidrógeno, F, Cl, ciano, metilo o metoxi.
- 15 7. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (1) o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de este, que comprende la reacción de un compuesto de 2-alcoxi-3-aminoquinazolina sustituido en la posición 6 de la fórmula general (2) con un agente que proporciona un grupo L-C(=O)-L' en un disolvente convencional y en presencia de una base para obtener un compuesto de la fórmula general (3) y la reacción sucesiva del compuesto de la fórmula general (3) con un compuesto derivado de 1-(hetero)arilpiperazina de la fórmula general (4) para dar el compuesto de la fórmula general (1);
- 20



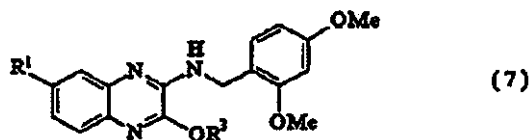
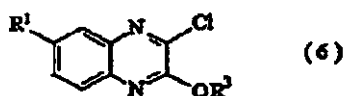
en que X, Y, R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son igual que se han definido en la reivindicación 1 y L y L' son independientemente imidazol, Cl, etoxi, fenoxi o 4-nitrofenoxi.

- 25 8. El proceso según la reivindicación 7 para la preparación de un compuesto de 2-alcoxi-3-aminoquinazolina sustituido en la posición 6 de la fórmula general (2), que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula general (5) con un alcóxido de sodio que es NaOR³ (R³ es alquilo C₁-C₆) para dar un compuesto de la fórmula general (2);



en que R^1 es igual que se ha definido en la reivindicación 1.

- 5 9. El proceso según la reivindicación 7 para la preparación de un compuesto de 2-alcoxi-3-aminoquinazolina sustituido en la posición 6 de la fórmula general (2), que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula general (6) con 2,4-dimetoxibencilamina para dar un compuesto de la fórmula general (7) y la reacción del compuesto de la fórmula general (7) con ácido trifluoroacético (TFA) para dar un compuesto de la fórmula general (2);



en que R^1 y R^3 son igual que se ha definido en la reivindicación 1.

- 10 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto derivado de 1-[(6-sustituyente-alcoxiquinazolinil)aminocarbonil]-4-(hetero)arilpiperazina de la fórmula general (1) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se reivindica en la reivindicación 1, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
11. La composición farmacéutica según la reivindicación 10, en que dicha composición se usa para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.
- 15 12. La composición farmacéutica según la reivindicación 11, en que dicha enfermedad proliferativa es un tumor.
13. La composición farmacéutica según la reivindicación 12, en que dicho tumor es uno cualquiera seleccionado del grupo constituido por tumores del ovario, tumores de mama, tumores cervicales, tumores de la próstata, tumores del hígado, tumores pulmonares, tumores del riñón, tumores de colon, tumores pancreáticos, tumores cerebrales, tumores del estómago y melanoma.
- 20 14. Un agente antiproliferativo que comprende el compuesto de la fórmula (1) según se reivindica en la reivindicación 1 como principio activo.
15. El agente antiproliferativo según la reivindicación 14, en que dicho agente antiproliferativo es un agente antitumoral.
- 25 16. El agente antiproliferativo según las reivindicaciones 14 ó 15, en que dicho agente antiproliferativo se usa para el tratamiento de uno cualquiera de los tumores seleccionados del grupo constituido por tumores del ovario, tumores de mama, tumores cervicales, tumores de la próstata, tumores del hígado, tumores pulmonares, tumores del riñón, tumores de colon, tumores pancreáticos, tumores cerebrales, tumores del estómago y melanoma.