

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 456 000**

51 Int. Cl.:

C07D 241/44 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2006 E 06793019 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2014 EP 1917252**

54 Título: **Derivados de pirazina y su uso como inhibidores de PI3K**

30 Prioridad:

26.08.2005 EP 05107838
26.08.2005 US 711873 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.04.2014

73 Titular/es:

MERCK SERONO SA (100.0%)
CENTRE INDUSTRIEL
1267 COINSINS, VAUD, CH

72 Inventor/es:

GAILLARD, PASCALE;
QUATTROPANI, ANNA;
POMEL, VINCENT;
RUECKLE, THOMAS;
KLICIC, JASNA y
CHURCH, DENNIS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 456 000 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 pirazina y su uso como inhibidores de PI3K

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al uso de derivados de pirazina de fórmula (I) para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, infecciones bacterianas o víricas, alergia, asma, pancreatitis, insuficiencia multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, movilidad espermática, deficiencia de eritrocitos, rechazo de injertos o lesiones pulmonares. Específicamente, la presente invención se refiere a derivados de pirazina para la modulación, en particular la inhibición, de la actividad o función de las fosfoinosítido-3-quinasas o PI3K.

Antecedentes de la invención

15 Las fosfoinosítido-3-quinasas (PI3K) tienen un papel de señalización crítico en la proliferación celular, supervivencia celular, vascularización, tráfico a través de membranas, transporte de glucosa, crecimiento de neuritas, ondulación de la membrana, producción de superóxido, reorganización de actina y quimiotaxis (*Cantley, 2000, Science, 296, 1655-1657*).

El término PI3K se atribuye a una familia de lípido quinazas que, en mamíferos, está compuesta por ocho PI3K identificadas que se dividen en tres subfamilias según su estructura y su especificidad de sustrato.

El grupo de PI3K de clase I está compuesto por dos subgrupos, la clase IA y la clase IB.

20 La clase IA es una familia de lípido quinazas heterodiméricas formada por una unidad reguladora de 85 kDa (responsable de las interacciones proteína-proteína a través de la interacción del dominio de homología Src 2 (SH2) con restos fosfotirosina de otras proteínas) y una subunidad catalítica de 110 kDa que genera señales de segundo mensaje posteriores a la acción de las tirosina quinazas, controlando de este modo el metabolismo, el crecimiento, la proliferación, la diferenciación, la movilidad y la supervivencia celulares. Se conocen tres formas catalíticas ($p110\alpha$, $p110\beta$ y $p110\delta$) y cinco isoformas reguladoras ($p85\alpha$, $p85\beta$, $p55\gamma$, $p55\alpha$ y $p50\alpha$) para esta clase.

25 La clase IB está estimulada por subunidades $\beta\gamma$ de la proteína G de proteínas G heterodiméricas. El único miembro caracterizado de la clase IB es la PI3K γ (complejo de la subunidad catalítica $p110\gamma$ con una proteína reguladora de 101 kDa, $p101$).

Las PI3K de clase II comprenden las isoformas α , β y γ , que tienen aproximadamente 170 kDa y se caracterizan por la presencia de un dominio C2 C-terminal.

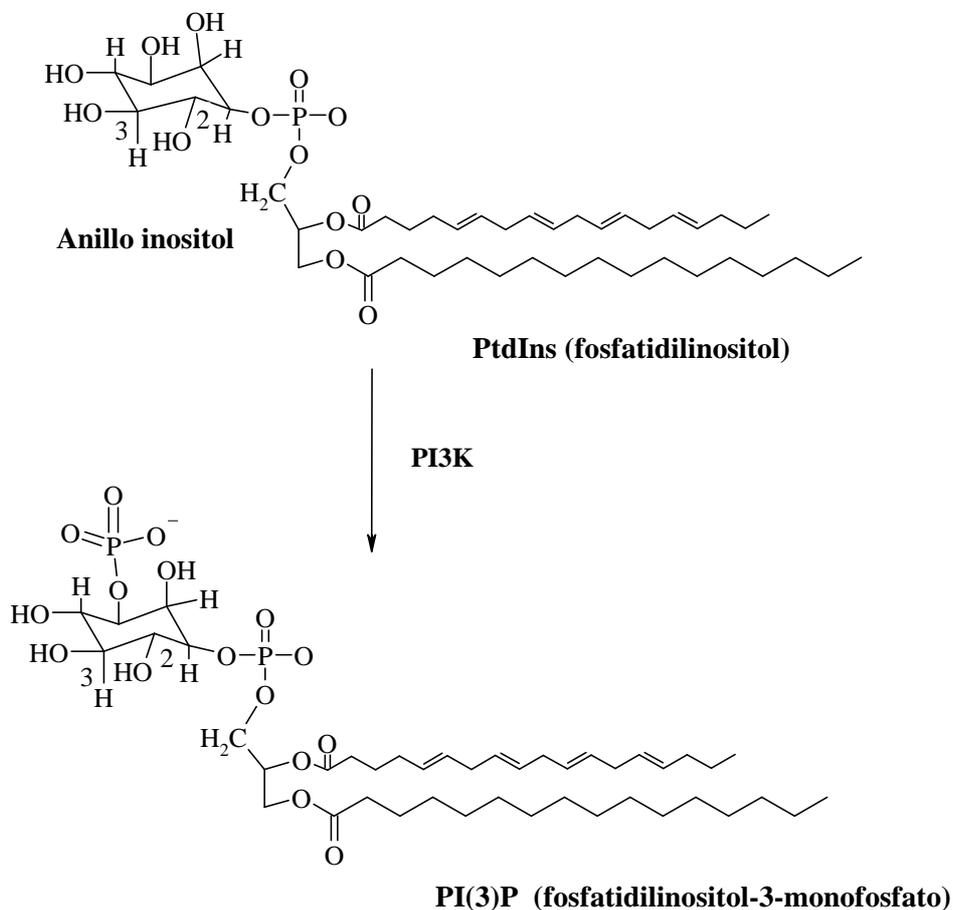
30 En la clase III de PI3K se incluyen las quinazas 3 específicas de fosfatidilinositol.

35 Las isoformas evolutivamente conservadas $p110\alpha$ y β se expresan de forma ubicua, mientras que δ y γ se expresan más específicamente en el sistema de células hematopoyéticas, en células del músculo liso, miocitos y células endoteliales (*Vanhaesebroeck y col., 2001, Annu. Rev. Biochem., 70, 535-602*). Su expresión también podría estar regulada de forma inducible dependiendo del tipo de célula o de tejido y de estímulos, así como en un contexto patológico.

40 Las PI3K son enzimas implicadas en la señalización de fosfolípidos y se activan en respuesta a diversas señales extracelulares, como factores de crecimiento, mitógenos, integrinas (interacciones intercelulares), hormonas, citoquinas, virus y neurotransmisores y también mediante la regulación cruzada intracelular mediante otras moléculas de señalización (interferencias, donde la señal original puede activar algunas rutas paralelas que en una segunda etapa transmiten señales a las PI3K mediante acontecimientos de señalización intracelular), como pequeñas GTPasas, quinazas o fosfatasa, por ejemplo.

45 El fosfatidilinositol (PtdIns) es el elemento estructural básico para los lípidos inositol intracelulares en células eucariotas, que está compuesto por D-mio-inositol-1-fosfato (Ins1P) unido a través de su grupo fosfato a diacilglicerol. La cabeza inositol del PtdIns tiene cinco grupos hidroxilo libres y tres de ellos se encuentran fosforilados en las células en combinaciones diferentes. El PtdIns y sus derivados fosforilados se denominan en conjunto inositol fosfolípidos o fosfoinosítidos (PI, por sus siglas en inglés). Se han documentado ocho especies de PI en células eucariotas (*Vanhaesebroeck y col., 2001, arriba*). Los PI se encuentran todos en las membranas y son sustratos para quinazas, fosfatasa y lipasas.

In vitro, las PI3K fosforilan el grupo 3-hidroxilo del anillo inositol en tres sustratos diferentes: fosfatidilinositol (PtdIns), fosfatidilinositol-4-fosfato (PI(4)P) y fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PI(4,5)P₂), que generan respectivamente tres productos lipídicos, en concreto, fosfatidilinositol 3-monofosfato (PI(3)P), fosfatidilinositol 3,4-bifosfato (PI(3,4)P₂) y fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PI(3,4,5)P₃) (véase a continuación el esquema A).



5

Esquema A

El sustrato preferido para las PI3K de clase I es PI(4,5)P₂. Las PI3K de clase II tienen una fuerte preferencia por los PtdIns como sustrato sobre PI(4)P y PI(4,5)P₂. Las PI3K de clase III solo pueden utilizar PtdIns como sustrato *in vivo* y probablemente son responsables de la generación de la mayoría de los PI(3)P en las células (*Vanhaesebroeck y col., 2001, arriba*).

10 La ruta de señalización intracelular de fosfoinosítidos empieza con la unión de una molécula de señalización (ligandos extracelulares, estímulos, dimidiación del receptor, transactivación mediante receptor heterólogo [p. ej., receptor tirosina quinasa]) a un receptor transmembrana unido a proteína G integrado en la membrana plasmática, lo que tiene como resultado la activación de las PI3K.

15 Una vez activadas, las PI3K convierten el fosfolípido de membrana PI(4,5)P₂ en PI(3,4,5)P₃ que a su vez puede además convertirse en otra forma 3' fosforilada de fosfoinosítidos mediante fosfoinosítido fosfatasas específicas de 5'; por tanto, la actividad enzimática de PI3K tiene como resultado directa o indirectamente la generación de dos subtipos de 3'-fosfoinosítidos que funcionan como segundos mensajeros en la transducción de señales intracelulares (*Toker y col., 2002, Cell Mol. Life Sci. 59(5) 761-79*).

20 El papel como segundos mensajeros de los productos de PtdIns fosforilados es su implicación en diversas rutas de transducción de señales, incluyendo las esenciales para la proliferación celular, diferenciación celular, crecimiento celular, tamaño celular, supervivencia celular, apoptosis, adhesión, movilidad celular, migración celular, quimiotaxis, invasión, reordenamiento del citoesqueleto, cambios en la forma celular, tráfico de vesículas y ruta metabólica (*Stein, 2000, Mol. Med. Today 6(9) 347-57*). La quimiotaxis, el movimiento de células dirigido hacia un gradiente de concentración de sustancias químicas atrayentes, también denominadas quimioquinas, está implicada en muchas

enfermedades importantes como inflamación/autoinmunidad, neurodegeneración, angiogénesis, invasión/metástasis y curación de heridas (Wyman y col., 2000, *Immunol Today* 21(6) 260-4 y Gerard y col., 2001, *Nat Immunol.* 2(2) 108-15).

5 Por tanto, se considera que la activación de la PI3-quinasa está implicada en una variedad de respuestas celulares como el crecimiento celular, diferenciación, migración y apoptosis (Parker y col., 1995, *Current Biology*, 5, 577-99; Yao y col., 1995, *Science*, 267, 2003-05).

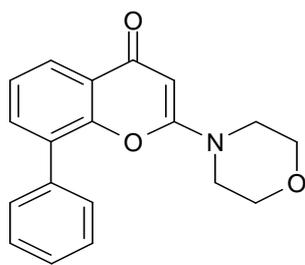
10 Estudios bioquímicos recientes mostraron que las PI3K de clase I (p. ej., la isoforma PI3K γ de clase IB) son enzimas quinasas de doble especificidad, es decir, muestran tanto actividad lípido quinasa (fosforilación de fosfoinosítidos) como actividad proteína quinasa, ya que son capaces de inducir la fosforilación de otra proteína como sustratos, incluyendo la autofosforilación como mecanismo regulador intramolecular.

15 Parece que las PI3K están implicadas en diversos aspectos de la activación de leucocitos. Se ha demostrado que una actividad PI3-quinasa asociada a p85 está físicamente asociada con el dominio citoplásmico de CD28, que es una molécula coestimuladora importante para la activación de células T en respuesta al antígeno. Estos efectos están ligados a un aumento en la transcripción de diversos genes como el de la interleuquina-2 (IL-2), un importante factor de crecimiento de células T (Fraser y col., 1991, *Science*, 251, 313-16). La mutación de CD28 de modo que puede interactuar durante más tiempo con la PI3-quinasa lleva a no poder iniciar la producción de IL-2, lo que sugiere un papel crítico de la PI3-quinasa en la activación celular.

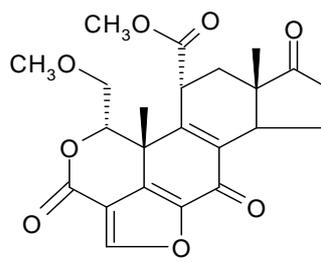
20 Los procesos celulares en los que las PI3K tienen un papel esencial son la supresión de la apoptosis, la reorganización del esqueleto de actina, el crecimiento de miocitos cardíacos, la estimulación de la síntesis de glucógeno por la insulina, el cebado de neutrófilos y generación de superóxido mediado por TNF α y la migración de leucocitos y su adhesión a las células endoteliales.

25 Recientemente se ha descrito que PIK3 γ libera señales inflamatorias a través de diversos receptores unidos a G(i) (Laffargue y col., 2002, *Immunity* 16(3) 441-51) y es importante, por ejemplo, en la función de los mastocitos, como estímulos en el contexto de los leucocitos, en inmunología incluyendo citoquinas, quimioquinas, adenosinas, anticuerpos, integrinas, factores de agregación, factores de crecimiento, virus u hormonas (Lawlor y col., 2001, *J. Cell. Sci.*, 114 (Pt 16) 2903-1).

Dos compuestos, LY294002 y wortmanina (cf. en lo sucesivo), se han utilizado ampliamente como inhibidores de las PI3-quinasa. Estos compuestos son inhibidores inespecíficos de PI3K, ya que no distinguen entre los cuatro miembros de las PI3-quinasa de clase I.



LY 294002



Wortmanina

30 Los valores de IC₅₀ de wortmanina frente a cada una de las diversas PI3-quinasa de clase I están dentro del intervalo de 1-10 nM y los valores de IC₅₀ para LY294002 frente a cada una de estas PI3-quinasa están entre 15-20 μ M (Fruman y col., 1998, *Ann. Rev. Biochem.*, 67, 481-507), también 5-10 mM sobre la proteína quinasa CK2 y cierta actividad inhibitoria sobre fosfolipasas.

35 La wortmanina es un metabolito fúngico que inhibe de forma irreversible la actividad de PI3K uniéndose de forma covalente al dominio catalítico de esta enzima. La inhibición de la actividad PI3K por la wortmanina elimina la respuesta celular posterior al factor extracelular (Thelen y col., 1994, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 4960-64). Los experimentos con wortmanina muestran que la actividad PI3K en células de la estirpe hematopoyética, especialmente neutrófilos, monocitos y otros tipos de leucocitos, está implicada en muchas de las respuestas inmunitarias no de memoria asociadas con inflamación aguda y crónica.

40

En función de los estudios en los que se utiliza wortmanina, es evidente que la función PI3-quinasa también es necesaria en algunos aspectos de la señalización de leucocitos a través de receptores unidos a proteína G (Thelen

y col., 1994, arriba). Además, se ha demostrado que wortmanina y LY294002 bloquean la migración de neutrófilos y la liberación de superóxido.

5 Algunos resultados han indicado que los inhibidores de PI3K, por ejemplo LY294002, pueden aumentar la actividad antineoplásica *in vivo* de determinados agentes citotóxicos (p. ej., paclitaxel) (*Grant, 2003, Current Drugs, 6(10), 946-948*).

10 Sin embargo, ya que en la mayoría de estos compuestos no distingue entre las diversas isoformas de PI3K, sigue sin estar claro qué isoforma o isoformas de PI3K en particular están implicadas en estos fenómenos. Los inhibidores específicos frente a miembros individuales de una familia de enzimas proporcionan herramientas valiosas para descifrar las funciones de cada enzima dependiendo de la aplicación de la enfermedad, variando el grado de selectividad de las isoformas de PI3K que puedan ser de interés.

p110 δ se expresa predominantemente en células de origen hematopoyético, como leucocitos.

15 Para evaluar el papel de la isoforma δ de la subunidad catalítica p110 de PI3K, se han desarrollado recientemente ratones que no expresan PI3K δ (*Jou y col., 2002, Molecular and Cellular Biology, 22(4), 8580-8591*) y se ha caracterizado bien su fenotipo inmunológico (*Vanhaesebroeck y col., 2005, Trends in Biochemical Sciences, 30(4), 194-204*). Estos experimentos muestran que los animales que no expresan PI3K δ son viables y que una deficiencia en PI3K δ tiene como resultado una pérdida muy específica de la función del complejo receptor específico de antígeno de células B, mientras que la señalización a través de los complejos receptores de citoquinas no se ve afectada (*Jou y col., 2002, anterior*).

20 También se ha demostrado que la inactivación de la isoforma p110 δ de PI3K en mastocitos induce a una proliferación, adhesión y migración mediadas por el factor de células madre defectuosas y a la alteración de la degranulación inducida por IgE de alérgeno y de la liberación de citoquinas. La inactivación de p110 δ protege a los ratones frente a respuestas alérgicas anafilácticas, lo que sugiere que p110 δ es una diana para la intervención terapéutica en la alergia y en patologías relacionadas con mastocitos (*Ali y col., 2004, Nature, 431, 1007-1010*).

25 Los mastocitos han surgido como una célula inmune exclusiva que podría participar en diversas enfermedades inflamatorias del sistema nervioso (p. ej., esclerosis múltiple), piel y articulaciones, así como de los sistemas cardiopulmonar, intestinal y urinario (*Theoharides y col., 2004, J. of Neuroimmunology, 146, 1-12*).

La alta relevancia de la ruta de PI3K en algunas enfermedades ampliamente extendidas hace hincapié en la necesidad de desarrollar inhibidores selectivos de isozimas de PIK para que puedan caracterizarse mejor las funciones de cada isozima.

30 Recientemente, se han desarrollado inhibidores de PI3K: derivados de tiazol (documentos WO 2005/021519 y WO 04/078754), derivados de tiazolidina (documentos WO 2004/007491 y WO 2004/056820) y derivados de quinazolinonas (documento WO 03/035075).

Resumen de la invención

35 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporcionan sustancias adecuadas para el tratamiento y/o prevención de trastornos relacionados con las fosfoinositido-3-quinasas, PI3K, como PI3K alfa, PI3K gamma o PI3K delta.

Según otro aspecto de la invención, se proporcionan sustancias que son adecuadas para el tratamiento y/o prevención de trastornos autoinmunes y/o inflamatorios.

40 Según otro aspecto de la invención, se proporcionan sustancias que son adecuadas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares.

Según otro aspecto de la invención, se proporcionan sustancias que son adecuadas para el tratamiento y/o prevención de trastornos neurodegenerativos.

Según otro aspecto de la invención, se proporcionan sustancias que son adecuadas para el tratamiento y/o prevención de cánceres.

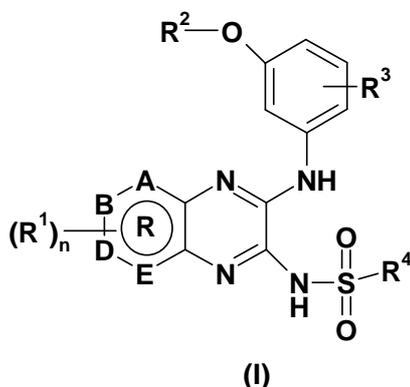
45 Según otro aspecto de la invención, se proporcionan sustancias que son adecuadas para el tratamiento y/o prevención de un trastorno seleccionado entre infecciones víricas, alergia, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, movilidad espermática, rechazo de injerto, enfermedades respiratorias y afecciones isquémicas.

Según otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos químicos que son capaces de modular, especialmente inhibir, la actividad o función de las fosfoinosítido-3-quinasas, PI3K en estados patológicos en mamíferos, especialmente en seres humanos.

5 Según otro aspecto de la invención, se proporciona una nueva categoría de formulaciones farmacéuticas para el tratamiento y/o de enfermedades mediadas seleccionadas entre trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos, infecciones víricas, alergia, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, movilidad espermática, rechazo de injerto, enfermedades respiratorias y afecciones isquémicas.

10 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método para el tratamiento y/o prevención de trastornos seleccionados entre trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos, infecciones víricas, alergia, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, movilidad espermática, rechazo de injerto, enfermedades respiratorias y afecciones isquémicas.

En un primer aspecto, la invención proporciona derivados de pirazina de fórmula (I):



donde n, A, B, D, E, R, R¹, R², R³ y R⁴ se definen en la descripción detallada que aparece a continuación.

15 En un segundo aspecto, la invención proporciona un compuesto según la fórmula (I) para su uso como medicamento.

20 En un tercer aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto según la fórmula (I) para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno seleccionado entre trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos, infecciones víricas, alergia, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, movilidad espermática, rechazo de injerto, enfermedades respiratorias y afecciones isquémicas y otras enfermedades y trastornos asociados con las fosfoinosítido-3-quinasas, PI3K, que comprenden PI3K α , γ o δ .

En un cuarto aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la fórmula (I) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 En un quinto aspecto, la invención proporciona un método para tratar a un paciente que padece un trastorno seleccionado entre trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos, infecciones víricas, alergia, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, movilidad espermática, rechazo de injerto, enfermedades respiratorias y afecciones isquémicas y otras enfermedades y trastornos asociados con las fosfoinosítido-3-quinasas, PI3K. El método comprende la administración de un compuesto según la fórmula (I).

30

En un sexto aspecto, la invención proporciona métodos para la síntesis de un compuesto según la fórmula (I).

En un séptimo aspecto, la invención proporciona compuestos según la fórmula (II).

En un octavo aspecto, la invención proporciona compuestos según la fórmula (XI).

Descripción detallada de la invención:

35 En los párrafos siguientes se proporcionan las definiciones de los diversos restos químicos que forman los compuestos según la invención y se pretende aplicarlas de forma uniforme a lo largo de la memoria descriptiva y en

las reivindicaciones siempre que una definición expresamente establecida de otra forma no proporcione una definición más amplia.

- «Alquilo C₁-C₆» se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Este término está representado por grupos como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, n-hexilo y similares.
- 5 Por analogía, «alquilo C₁-C₁₂» se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, como grupos «alquilo C₁-C₆» y grupos heptilo, octilo, nonilo, decanoilo, undecanoilo y dodecanoilo y «alquilo C₁-C₁₀» se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, «alquilo C₁-C₈» se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen de 1 a 8 átomos de carbono y «alquilo C₁-C₅» se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen de 1 a 5 átomos de carbono.
- 10 «Heteroalquilo» se refiere a alquilo C₁-C₁₂, preferiblemente alquilo C₁-C₆, donde al menos un carbono se ha sustituido por un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, como 2-metoxietilo.
- «Arilo» se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo (p. ej. fenilo) o varios anillos condensados (p. ej., naftilo). Arilo incluye fenilo, naftilo y fenantrenilo.
- «Aquil C₁-C₆ arilo » se refiere a grupos arilo que tienen sustituyentes alquilo C₁-C₆, como metilfenilo y etilfenilo.
- 15 «Aril alquilo C₁-C₆» se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tiene un sustituyente arilo, como 3-fenilpropanoilo y bencilo.
- «Heteroarilo» se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico o a un grupo heteroaromático con anillo fusionado bicíclico o tricíclico. Entre los ejemplos especiales de grupos heteroaromáticos se incluyen piridilo, pirrolilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, benzimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo opcionalmente sustituidos.
- 20 «Alquil C₁-C₆ heteroarilo» se refiere a grupos heteroarilo que tienen un sustituyente alquilo C₁-C₆, como metilfurilo.
- «Heteroaril alquilo C₁-C₆» se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, como furilmetilo.
- «Alquenilo C₂-C₆» se refiere a grupos alquenilo que preferiblemente tienen de 2 a 6 átomos de carbono y tienen al menos 1 o 2 sitios de insaturación alquenilo. Entre los grupos alquenilo preferibles se incluyen etenilo (-CH=CH₂) y n-2-propenil (alilo, -CH₂CH=CH₂).
- 30 «Alquenil C₂-C₆ arilo» se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente alquenilo C₂-C₆, como vinilfenilo.
- «Aril alquenilo C₂-C₆» se refiere a grupos alquenilo C₂-C₆ que tienen un sustituyente arilo, como fenilvinilo.
- «Alquenil C₂-C₆ heteroarilo» se refiere a grupos heteroarilo que tienen un sustituyente alquenilo C₂-C₆, como vinilpiridinilo.
- 35 «Heteroaril alquenilo C₂-C₆» se refiere a grupos alquenilo C₂-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, como piridinilvinilo.
- «Alquinilo C₂-C₆» se refiere a grupos alquinilo que preferiblemente tienen de 2 a 6 átomos de carbono y tienen al menos 1-2 sitios de insaturación alquinilo; entre los grupos alquinilo preferidos se incluyen etinilo (-C≡CH) y propargilo (-CH₂C≡CH).
- 40 «Cicloalquilo C₃-C₈» se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un anillo único (p. ej., ciclohexilo) o varios anillos condensados (p. ej., norbornilo). Cicloalquilo C₃-C₈ incluye ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo.
- «Heterocicloalquilo» se refiere a un grupo cicloalquilo C₃-C₈ según la definición anterior, en el que hasta 3 átomos de carbono se han sustituido por heteroátomos elegidos entre el grupo compuesto por O, S, NR, definiéndose R como hidrógeno o metilo. Heterocicloalquilo incluye pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina y tetrahidrofurano.
- 45

«Alquil C₁-C₆ cicloalquilo» se refiere a grupos cicloalquilo C₃-C₈ que tienen un sustituyente alquilo C₁-C₆, como metilciclopropilo.

«Cicloalquil alquilo C₁-C₆» se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente cicloalquilo C₃-C₈ como 3-ciclopentilpropilo y similares.

- 5 «Aquil C₁-C₆ heterocicloalquilo» se refiere a grupos heterocicloalquilo que tienen un sustituyente alquilo C₁-C₆, como 1-metilpiperazina y similares.

«Heterocicloalquil alquilo C₁-C₆» se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente heterocicloalquilo, como 4-metilpiperidilo.

«Carboxi» se refiere al grupo -C(O)OH.

- 10 «Carboxi alquilo C₁-C₆» se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente carboxi, como 2-carboxietilo.

«Acilo» se refiere al grupo -C(O)R donde R incluye H, «alquilo C₁-C₁₂», preferiblemente «alquilo C₁-C₆», «arilo», «heteroarilo», «cicloalquilo C₃-C₈», «heterocicloalquilo», «aril alquilo C₁-C₆», «heteroaril alquilo C₁-C₆», «cicloalquil C₃-C₈ alquilo C₁-C₆» o «heterocicloalquil alquilo C₁-C₆».

«Acil alquilo C₁-C₆» se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente acilo, como 2-acetiletilo.

- 15 «Acil arilo» se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente acilo, como 2-acetilfenilo y similares.

«Aciloxi» se refiere al grupo -OC(O)R donde R incluye H, «alquilo C₁-C₆», «alquenilo C₂-C₆», «alquinilo C₂-C₆», «cicloalquilo C₃-C₈», «heterocicloalquilo», «arilo», «heteroarilo», «aril alquilo C₁-C₆» o «heteroaril alquilo C₁-C₆», «aril alquenilo C₂-C₆», «heteroaril alquenilo C₂-C₆», «aril alquinilo C₂-C₆», «heteroaril alquinilo C₂-C₆», «cicloalquil alquilo C₁-C₆», «heterocicloalquil alquilo C₁-C₆».

- 20 «Aciloxi alquilo C₁-C₆» se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente aciloxi, incluido el éster de etilo del ácido propiónico.

«Alcoxi» se refiere al grupo -O-R donde R incluye «alquilo C₁-C₆» o «arilo» o «heteroarilo» o «aril alquilo C₁-C₆» o «heteroaril alquilo C₁-C₆». Entre los grupos alcoxi preferidos se incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi y fenoxi.

«Alcoxi alquilo C₁-C₆» se refiere a grupos alcoxi que tienen un sustituyente alquilo C₁-C₆, como metoxi y metoxietilo.

- 25 «Alcoxycarbonilo» se refiere al grupo -C(O)OR donde R incluye H, «alquilo C₁-C₆» o «arilo» o «heteroarilo» o «aril alquilo C₁-C₆» o «heteroaril alquilo C₁-C₆» o «heteroalquilo».

«Alcoxycarbonil alquilo C₁-C₆» se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente alcoxycarbonilo, como 2-(benziloxycarbonil)etilo.

- 30 «Aminocarbonilo» se refiere al grupo -C(O)NRR' donde R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ o arilo o heteroarilo o «aril alquilo C₁-C₆» o «heteroaril alquilo C₁-C₆», como N-fenilformamida.

«Aminocarbonil alquilo C₁-C₆» se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente aminocarbonilo, como 2-(dimetilaminocarbonil)etilo, N-etilacetamida, N-N-dietilacetamida.

- 35 «Acilamino» se refiere al grupo -NRC(O)R' donde R y R' son cada uno independientemente hidrógeno, «alquilo C₁-C₆», «alquenilo C₂-C₆», «alquinilo C₂-C₆», «cicloalquilo C₃-C₈», «heterocicloalquilo», «arilo», «heteroarilo», «aril alquilo C₁-C₆» o «heteroaril alquilo C₁-C₆», «aril alquenilo C₂-C₆», «heteroaril alquenilo C₂-C₆», «aril alquinilo C₂-C₆», «heteroaril alquinilo C₂-C₆», «cicloalquil alquilo C₁-C₆», «heterocicloalquil alquilo C₁-C₆».

«Acilamino alquilo C₁-C₆» se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente acilamino, como 2-(propionilamino)etilo.

- 40 «Ureido» se refiere al grupo -NRC(O)NR'R" donde R, R' y R" son cada uno independientemente hidrógeno, «alquilo C₁-C₆», «alquenilo C₂-C₆», «alquinilo C₂-C₆», «cicloalquilo C₃-C₈», «heterocicloalquilo», «arilo», «heteroarilo», «aril alquilo C₁-C₆» o «heteroaril alquilo C₁-C₆», «aril alquenilo C₂-C₆», «heteroaril alquenilo C₂-C₆», «aril alquinilo C₂-C₆», «heteroaril alquinilo C₂-C₆», «cicloalquil alquilo C₁-C₆», «heterocicloalquil alquilo C₁-C₆» y donde R' y R", junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3-8 átomos.

«Ureido alquilo C₁-C₆» se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente ureido, como 2-(N-metilureido)etilo.

5 «Carbamato» se refiere al grupo -NRC(O)OR' donde R y R' son cada uno independientemente hidrógeno, «alquilo C₁-C₆», «alquenilo C₂-C₆», «alquinilo C₂-C₆», «cicloalquilo C₃-C₈», «heterocicloalquilo», «arilo», «heteroarilo», «alquil C₁-C₆ arilo» o «heteroaril alquilo C₁-C₆», «aril alquenilo C₂-C₆», «heteroaril alquenilo C₂-C₆», «aril alquinilo C₂-C₆», «heteroaril alquinilo C₂-C₆», «cicloalquil alquilo C₁-C₆», «heterocicloalquil alquilo C₁-C₆».

10 «Amino» se refiere al grupo -NRR' donde R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o «alquilo C₁-C₆» o «arilo» o «heteroarilo» o «alquil C₁-C₆ arilo» o «alquil C₁-C₆ heteroarilo» o «cicloalquilo» o «heterocicloalquil», y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos.

«Amino alquilo C₁-C₆» se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente amino, como 2-(1-pirrolidinil)etilo.

15 «Amonio» se refiere a un grupo -N⁺RR'R'' cargado positivamente, donde R, R' y R'' son cada uno independientemente «alquilo C₁-C₆» o «alquil C₁-C₆ arilo» o «alquil C₁-C₆ heteroarilo» o «cicloalquilo» o «heterocicloalquilo», y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos.

«Amonio alquilo C₁-C₆» se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente amonio, como 1-etilpirrolidinio.

«Halógeno» se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

20 «Sulfoniloxi» se refiere a un grupo -OSO₂-R donde R se selecciona entre H, «alquilo C₁-C₆», «alquilo C₁-C₆» sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -OSO₂-CF₃, «alquenilo C₂-C₆», «alquinilo C₂-C₆», «cicloalquilo C₃-C₈», «heterocicloalquilo», «arilo», «heteroarilo», «alquil alquilo C₁-C₆» o «heteroaril alquilo C₁-C₆», «aril alquenilo C₂-C₆», «heteroaril alquenilo C₂-C₆», «aril alquinilo C₂-C₆», «heteroaril alquinilo C₂-C₆», «cicloalquil alquilo C₁-C₆», «heterocicloalquil alquilo C₁-C₆».

«Sulfoniloxi alquilo C₁-C₆» se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfoniloxi, como 2-(metilsulfoniloxi)etilo.

25 «Sulfonil» se refiere a un grupo «-SO₂-R» donde R se selecciona entre H, «arilo», «heteroarilo», «alquilo C₁-C₆», «alquilo C₁-C₆» sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO₂-CF₃, «alquenilo C₂-C₆», «alquinilo C₂-C₆», «cicloalquilo C₃-C₈», «heterocicloalquilo», «arilo», «heteroarilo», «alquil alquilo C₁-C₆» o «heteroaril alquilo C₁-C₆», «aril alquenilo C₂-C₆», «heteroaril alquenilo C₂-C₆», «aril alquinilo C₂-C₆», «heteroaril alquinilo C₂-C₆», «cicloalquil alquilo C₁-C₆», «heterocicloalquil alquilo C₁-C₆».

30 «Sulfonil alquilo C₁-C₆» se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente sulfonilo, como 2-(metilsulfonil)etilo.

35 «Sulfinilo» se refiere a un grupo «-S(O)-R» donde R se selecciona entre H, «alquilo C₁-C₆», «alquilo C₁-C₆» sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO-CF₃, «alquenilo C₂-C₆», «alquinilo C₂-C₆», «cicloalquilo C₃-C₈», «heterocicloalquilo», «arilo», «heteroarilo», «alquil alquilo C₁-C₆» o «heteroaril alquilo C₁-C₆», «aril alquenilo C₂-C₆», «heteroaril alquenilo C₂-C₆», «aril alquinilo C₂-C₆», «heteroaril alquinilo C₂-C₆», «cicloalquil alquilo C₁-C₆», «heterocicloalquil alquilo C₁-C₆».

«Sulfinil alquilo C₁-C₆» se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfinilo, incluido 2-(metilsulfinil)etilo.

40 «Sulfanilo» se refiere a grupos -S-R donde R se selecciona entre H, «alquilo C₁-C₆», «alquilo C₁-C₆» sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO-CF₃, «alquenilo C₂-C₆», «alquinilo C₂-C₆», «cicloalquilo C₃-C₈», «heterocicloalquilo», «arilo», «heteroarilo», «arilalquilo C₁-C₆» o «heteroaril alquilo C₁-C₆», «aril alquenilo C₂-C₆», «heteroaril alquenilo C₂-C₆», «aril alquinilo C₂-C₆», «heteroaril alquinilo C₂-C₆», «cicloalquil alquilo C₁-C₆», «heterocicloalquil alquilo C₁-C₆». Entre los grupos sulfanilo preferidos se incluyen metilsulfanilo y etilsulfanilo.

45 «Sulfanil alquilo C₁-C₆» se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente sulfanilo, como 2-(etilsulfanil)etilo.

«Sulfonilamino» se refiere a un grupo -NRSO₂-R' donde R y R' son cada uno independientemente hidrógeno, «alquilo C₁-C₆», «alquenilo C₂-C₆», «alquinilo C₂-C₆», «cicloalquilo C₃-C₈», «heterocicloalquilo», «arilo»,

«heteroarilo», «aril alquilo C₁-C₆» o «heteroaril alquilo C₁-C₆», «aril alquenilo C₂-C₆», «heteroaril alquenilo C₂-C₆», «aril alquinilo C₂-C₆», «heteroaril alquinilo C₂-C₆», «cicloalquil alquilo C₁-C₆», «heterocicloalquil alquilo C₁-C₆».

«Sulfonilamino alquilo C₁-C₆» se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfonilamino, como 2-(etilsulfonilamino)etilo.

5 «Aminosulfonilo» se refiere a un grupo -SO₂-NRR' donde R y R' son cada uno independientemente hidrógeno, «alquilo C₁-C₆», «alquenilo C₂-C₆», «alquinilo C₂-C₆», «cicloalquilo C₃-C₈», «heterocicloalquilo», «arilo», «heteroarilo», «aril alquilo C₁-C₆» o «heteroaril alquilo C₁-C₆», «aril alquenilo C₂-C₆», «heteroaril alquenilo C₂-C₆», «aril alquinilo C₂-C₆», «heteroaril alquinilo C₂-C₆», «cicloalquil alquilo C₁-C₆», «heterocicloalquil alquilo C₁-C₆».

10 «Aminosulfonilo alquilo C₁-C₆» se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente aminosulfonilo, como 2-(ciclohexilaminosulfonil)etilo.

15 «Sustituido o no sustituido»: Siempre que no esté limitado de algún modo por la definición del sustituyente individual, los grupos definidos anteriormente, como «alquenilo», «alquinilo», «arilo», «heteroarilo», «cicloalquilo», «heterocicloalquilo», etc., pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por «alquilo C₁-C₆», «alquenilo C₂-C₆», «alquinilo C₂-C₆», «cicloalquilo», «heterocicloalquilo», «alquil C₁-C₆ arilo», «alquil C₁-C₆ heteroarilo», «alquil C₁-C₆ cicloalquilo», «alquil C₁-C₆ heterocicloalquilo», «amino», «amonio», «acilo», «aciloxi», «acilamino», «aminocarbonilo», «alcoxicarbonilo», «ureido», «arilo», «carbamato», «heteroarilo», «sulfonilo», «sulfonilo», «alcoxi», «sulfanilo», «halógeno», «carboxi», trihalometilo, ciano, hidroxí, mercapto, nitro y similares.

20 «Sustituido» se refiere a grupos sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por «alquilo C₁-C₆», «alquenilo C₂-C₆», «alquinilo C₂-C₆», «cicloalquilo», «heterocicloalquilo», «alquil C₁-C₆ arilo», «alquil C₁-C₆ heteroarilo», «alquil C₁-C₆ cicloalquilo», «alquil C₁-C₆ heterocicloalquilo», «amino», «aminosulfonilo», «amonio», «acil amino», «amino carbonilo», «arilo», «heteroarilo», «sulfonilo», «alcoxi», «alcoxi carbonilo», «carbamato», «sulfanilo», «halógeno», trihalometilo, ciano, hidroxí, mercapto, nitro.

25 «Sales o complejos farmacéuticamente aceptables» se refiere a sales o complejos de los compuestos identificados a continuación de fórmula (I) que retienen la actividad biológica deseada. Entre los ejemplos de estas sales se incluyen, pero sin limitaciones, sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (p. ej., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares) y sales formadas con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido alginico, ácido poliglútamico, ácido naftalensulfónico, ácido naftalendisulfónico y ácido poligalacturónico. Dichos compuestos también pueden administrarse como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por los expertos en la técnica, que específicamente incluyen la sal de amonio cuaternario de fórmula -NR₃⁺R'⁺Z⁻, donde R, R' y R'' son independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquil arilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆ heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y Z es un contraión, como cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluensulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilo (como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, cinamato, mandelato y difenilacetato).

40 También están comprendidas las sales formadas por la reacción de compuestos de fórmula (I) con bases orgánicas o inorgánicas como hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico como aquellos seleccionados entre el grupo compuesto por metales alcalinos (sodio, potasio o litio), metales alcalinotérreos (p. ej., calcio o magnesio) o con una alquilamina primaria, secundaria o terciaria orgánica. Se contempla que las sales de amina derivadas de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, morfolina, amonio, N-metil-D-glucamina, N,N'-bis(fenilmetil)-1,2-etanodiamina, trometamina, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilmorfolina, procaína, piperidina, piperazina y similares están dentro del alcance de la presente invención.

45 «Derivado farmacéuticamente activo» se refiere a cualquier compuesto que tras la administración al receptor es capaz de proporcionar directa o indirectamente la actividad descrita en este documento. El término «indirectamente» también abarca profármacos que pueden convertirse en la forma activa del fármaco mediante enzimas endógenas o metabolismo.

50 Ahora se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son moduladores de las fosfatoinositido-3-quinazas (PI3K), que comprenden PI3K α , γ o δ . Cuando la enzima fosfatoinositido-3-quinasa (PI3K) se inhibe por los compuestos de la presente invención, PI3K es incapaz de ejercer sus efectos enzimáticos, biológicos y/o farmacológicos.

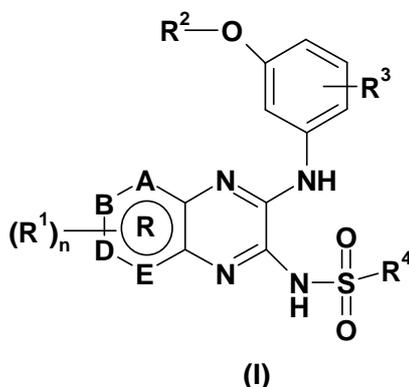
Por tanto, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y prevención de trastornos autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, infecciones víricas, alergia, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, movilidad espermática y rechazo de injerto.

La fórmula general (I) según la presente invención también comprende sus tautómeros, isómeros geométricos, formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racemato, así como las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de la fórmula (I) son sales de adición de base formadas mediante la reacción de compuestos de fórmula (I) con bases farmacéuticamente aceptables como hidróxidos sódico, potásico o cálcico, amonio o N-metil-D-glucamina.

Los compuestos según la fórmula (I) son adecuados para la modulación, principalmente la actividad de las fosfatoinositido-3-quinasas (PI3K). Por tanto, se considera que los compuestos de la presente invención son también especialmente útiles para el tratamiento y/o prevención de trastornos que están mediados por PI3K, en particular por PI3K α y/o PI3K γ y/o PI3K δ . Dicho tratamiento implica la modulación (principalmente la inhibición o la regulación por disminución) de las fosfatoinositido-3-quinasas.

Los compuestos según la fórmula (I) son adecuados para su uso como medicamento.

En una realización, la invención proporciona derivados de pirazina de fórmula (I):



donde:

15 A, B, D y E son C, o

A es N; B, D y E son C, o

A, B y E son C; D es N, de modo que el anillo R es un anillo aromático;

R¹ se selecciona entre H, halógeno, nitro, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido y alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

20 R² se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido y alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

R³ se selecciona entre H, halógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

25 R⁴ se selecciona entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquil C₁-C₆ fenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, aril alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxycarbonil alquil C₁-C₆ fenilo opcionalmente sustituido, heteroaril alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquil alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, aril alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido y heteroaril alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4;

35 donde «opcionalmente sustituido» se refiere a grupos opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por «alquilo C₁-C₆», «alquenilo C₂-C₆», «alquinilo C₂-C₆», «cicloalquilo», «heterocicloalquilo», «aril alquilo C₁-C₆», «alquil C₁-C₆ heteroarilo», «alquil C₁-C₆ cicloalquilo», «alquil C₁-C₆ heterocicloalquilo», «amino», «amonio», «acilo», «alilo», «acilamino», «aminocarbonilo», «alcoxycarbonilo»,

«ureido», «arilo», «carbamato», «heteroarilo», «súfnilo», «sulfonilo», «alcoxi», «sulfanilo», «halógeno», «carboxi», trihalometilo, ciano, hidroxilo, mercapto, nitro;

donde

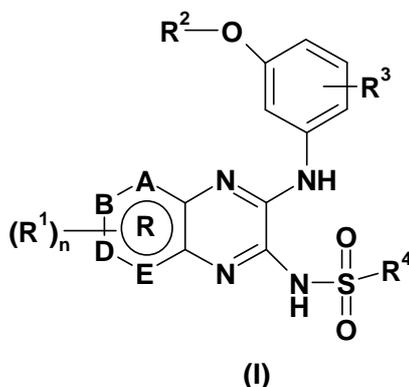
5 «alcoxi» se refiere al grupo -O-R donde R incluye «alquilo C₁-C₆» o «arilo» o «heteroarilo» o «aril alquilo C₁-C₆» o «heteroaril alquilo C₁-C₆».

«arilo» se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo o varios anillos condensados;

«heteroarilo» se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico o a un grupo heteroaromático con un anillo fusionado bicíclico o tricíclico;

10 así como sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, formas racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables de las mismas para su uso como medicamento.

En otra realización, la invención proporciona derivados de pirazina de fórmula (I):



15 donde:

A, B, D y E son C, o

A es N; B, D y E son C, o

A, B y E son C; D es N, de modo que el anillo R es un anillo aromático;

20 R¹ se selecciona entre H; halógeno, nitro, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido y alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

R² se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido y alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

25 R³ se selecciona entre H, halógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

30 R⁴ se selecciona entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquil C₁-C₆ fenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, aril alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcóxycarbonil alquil C₁-C₆ fenilo opcionalmente sustituido, heteroaril alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquil C₃-C₈ alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquil alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, aril alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido y heteroaril alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4;

donde «opcionalmente sustituido» se refiere a grupos opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por «alquilo C₁-C₆», «alquenilo C₂-C₆», «alquinilo C₂-C₆», «cicloalquilo», «heterocicloalquilo», «aril alquilo C₁-C₆», «heteroaril alquilo C₁-C₆», «cicloalquil alquilo C₁-C₆», «heterocicloalquil alquilo C₁-C₆», «amino», «amonio», «acilo», «aciloxi», «acilamio», «aminocarbonilo», «alcoxicarbonilo», «ureido», «arilo», «carbamato», «heteroarilo», «sulfínilo», «sulfonilo», «alcoxi», «sulfanilo», «halógeno», «carboxi», trihalometilo, ciano, hidroxilo, mercapto, nitro;

donde

«alcoxi» se refiere al grupo -O-R donde R incluye «alquilo C₁-C₆» o «arilo» o «heteroarilo» o «aril alquilo C₁-C₆» o «heteroaril alquilo C₁-C₆»;

10 «arilo» se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo o varios anillos condensados;

«heteroarilo» se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico,

con la primera condición de que cuando R⁴ sea tiofenilo, no se seleccione entre el grupo compuesto por tiofenilo no sustituido, cloro-5-tiofenilo no sustituido o bromo-5-tiofenilo no sustituido;

15 con la segunda condición de que cuando R⁴ sea un fenilo, sea un fenilo monosustituido que no se seleccione entre el grupo compuesto por p-bromofenilo, p-metoxifenilo, p-etoxifenilo, o-, -m- o -p-clorofenilo; m- o -p-metilfenilo, o- o p-fluorofenilo; o-CF₃-fenilo; p- o m-nitrofenilo; p-NHAc-fenilo y p-aminofenilo; o sea un fenilo multisustituido que no se seleccione entre el grupo compuesto por m-, p-dimetilfenilo; m-,m-dimetilfenilo; o-,p-dimetilfenilo; o-,m-dimetilfenilo; o-metil p-fluorofenilo; m-,m-diclorofenilo; o-,m-diclorofenilo; p-cloro m-nitrofenilo y o-etoxi m-bromofenilo;

así como sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, formas racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

En una realización específica, la invención proporciona derivados de pirazina de fórmula (I) donde R¹ se selecciona entre H y halógeno, como cloro.

25 En otra realización específica, la invención proporciona derivados de pirazina de fórmula (I) donde R² es metilo.

En otra realización específica, la invención proporciona derivados de pirazina de fórmula (I) donde R³ se selecciona entre H y alcoxi opcionalmente sustituido, como metoxi.

En otra realización específica, la invención proporciona derivados de pirazina de fórmula (I) donde R³ se selecciona entre halo, como cloro, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, como pirrolilo.

30 En otra realización específica, la invención proporciona derivados de pirazina de fórmula (I) donde R⁴ se selecciona entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, arilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido y heteroaril alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

En otra realización específica, la invención proporciona derivados de pirazina de fórmula (I) donde R⁴ se selecciona entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

35 En otra realización específica, la invención proporciona derivados de pirazina de fórmula (I) donde A, B, D y E son C.

En otra realización específica adicional, la invención proporciona derivados de pirazina de fórmula (I) donde A es N; B, D y E son C.

40 En otra realización específica adicional, la invención proporciona derivados de pirazina de fórmula (I) donde A, B, D y E son C; D es N.

En otra realización específica, la invención proporciona derivados de pirazina de fórmula (I)

donde R¹ se selecciona entre H y halógeno; R² es metilo; R³ se selecciona entre H y alcoxi opcionalmente sustituido; R, n, R⁴, A, B, D y E son como se define anteriormente.

En otra realización específica, la invención proporciona derivados de pirazina de fórmula (I)

donde R¹ se selecciona entre H y halógeno; R² es metilo; R³ se selecciona entre H y alcoxi opcionalmente sustituido; A, B, D y E son C; R, n y R⁴ son como se define anteriormente.

En otra realización específica, la invención proporciona derivados de pirazina de fórmula (I)

- 5 donde R¹ es H; R² es metilo; R³ se selecciona entre H y alcoxi; n es 3; A, B, D y E se seleccionan independientemente entre C y N, de modo que el anillo R es piridinilo opcionalmente sustituido; R⁴ es como se define anteriormente.

Entre los compuestos de la presente invención se incluyen en particular aquellos del grupo compuesto por:

Ejemplo N.º	Nombre
1	4-ciano-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il} bencenosulfonamida;
2	4-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il} bencenosulfonamida;
3	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
4	ácido 3-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]benzoico;
5	N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1-metil-1-H-imidazol-4-sulfonamida;
6	N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-metilbencenosulfonamida;
7	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-metilbencenosulfonamida;
8	N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-metilbencenosulfonamida;
9	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-metilbencenosulfonamida;
10	5-bromo-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}tiofen-2-sulfonamida;
11	N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1-piridin-3-ilmetanosulfonamida;
12	3-[4-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]fenil]propanoato de metilo;
13	4-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil] benzoato de metilo;
14	N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-fluorobencenosulfonamida;
15	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-(metilsulfonil)bencenosulfonamida;
17	N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-(pirrolidin-1-il sulfonil)bencenosulfonamida;
18	N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-(metilsulfonil)bencenosulfonamida;
19	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-(metilsulfonil)bencenosulfonamida;
20	2-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre
21	2-ciano-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
22	2-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
23	N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}piridin-3-sulfonamida;
24	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
25	N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-fluorobencenosulfonamida;
26	N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]pirido[2,3-b]pirazin-2-il}bencenosulfonamida;
27	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-fluorobencenosulfonamida;
28	N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
29	N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}metanosulfonamida;
30	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}tiofen-3-sulfonamida;
31	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}metanosulfonamida;
32	ácido 3-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]benzoico;
33	4-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil] benzoato de metilo;
34	3-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]tiofen-2-carboxilato de metilo;
35	5-cloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida;
36	4-cloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
37	ácido 3-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]tiofen-2-carboxílico;
38	ácido 3-[4-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]fenil]propanoico;
40	N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfonamida;
41	4-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
43	4-bromo-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
44	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]pirido[2,3-b]pirazin-2-il}bencenosulfonamida;
45	4-bromo-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
46	4-acetil-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre
47	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida;
48	N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}tiofen-3-sulfonamida;
	5-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida;
	3-ciano-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
	N-{3-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil}fenil}acetamida;
	3-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
	N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida;
	N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
	ácido 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil}butanoico;
	3-cloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
	4-fluoro-N-{3-[(3-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
	N-{6-cloro-3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il} bencenosulfonamida;
	N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1-piridin-2-ilmetanosulfonamida;
	N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-metoxibencenosulfonamida;
	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]pirido[2,3-b]pirazin-2-il}etanosulfonamida;
	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-metoxibencenosulfonamida;
	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1-piridin-2-ilmetanosulfonamida;
	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1-piridin-3-ilmetanosulfonamida;
	3-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil}tiofen-2-carboxilato de metilo;
	N-{2-[(2,5-dimetoxifenil)amino]pirido[3,4-b]pirazin-3-il}bencenosulfonamida;
	N-{3-[(3-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
	4-cloro-N-{3-[(3-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
	N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-metoxibencenosulfonamida;
	ácido 4-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil}butanoico;

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre
	N-{3-[(3-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}metanosulfonamida;
	N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-yodobencenosulfonamida;
	4-bromo-N-{3-[(3-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-yodobencenosulfonamida;
	ácido 4-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]benzoico;
	4-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]butanoato de metilo;
	ácido 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]benzoico;
	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-2-fluorobencenosulfonamida;
	N-(3-[[5-metoxi-2-(1 H-pirrol-1-il)fenil]amino]quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida;
	3-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil] benzoato de metilo;
	N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-morfolin-4-il piridin-3-sulfonamida;
	4-metoxi-N-{3-[(3-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
	3-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil] benzoato de metilo;
	ácido 3-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]tiofen-2-carboxílico;
	N-{3-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-2-(metilsulfonil)bencenosulfonamida;
	N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-2-fluorobencenosulfonamida;
	4,5-dicloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}tiofen-2-sulfonamida;
	N-{3-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-fluorobencenosulfonamida;
	N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-2-(metilsulfonil)bencenosulfonamida;
	N-{3-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilmetil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]-6-nitroquinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-(pirrolidin-1-il)sulfonil}bencenosulfonamida;
	4-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]butanoato de metilo;

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre
	5-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]-4-metiltiofen-2-carboxilato de metilo;
	5-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo;
	5-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo;
	N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}tiofen-2-sulfonamida;
	2-cloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-fluorobencenosulfonamida;
	2-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-fluorobencenosulfonamida;
	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}piridin-2-sulfonamida;
	3-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-fluorobencenosulfonamida;
	3-ciano-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-fluorobencenosulfonamida;
	6-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}piridin-3-sulfonamida;
	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-(dimetilamino)piridin-3-sulfonamida;
	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-[(3-metoxipropil)amino]piridin-3-sulfonamida;
	N-{3-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}piridin-3-sulfonamida;
	N-{3-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-cianobencenosulfonamida;
103	5-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo;
104	N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}tiofen-2-sulfonamida;
105	2-cloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-fluorobencenosulfonamida;
106	2-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-fluorobencenosulfonamida;
107	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}piridin-3-sulfonamida;
108	3-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-fluorobencenosulfonamida;
109	3-ciano-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-fluorobencenosulfonamida;
110	6-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}piridin-3-sulfonamida;
111	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-(dimetilamino)piridin-3-sulfonamida;

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre
113	N-{3-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}piridin-3-sulfonamida;
114	N-{3-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-cianobencenosulfonamida;
115	N-{3-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}piridin-3-sulfonamida;
116	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-metoxipiridin-3-sulfonamida;
117	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-sulfonamida;
118	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-metilpiridin-3-sulfonamida;
119	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-fluoro-2-metilbencenosulfonamida;
120	N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-metilpiridin-3-sulfonamida;
121	4-ciano-N-{3-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
122	N-{3-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-metilpiridin-3-sulfonamida;
123	N-{3-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-metilpiridin-3-sulfonamida;
124	5-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil] piridin-2-carboxilato de metilo;
125	N-{3-[(2-bromo-5-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
126	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-(morfolin-4-ilcarbonil)bencenosulfonamida;
127	ácido 5-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]-4-metiltiofen-2-carboxílico;
128	ácido 5-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]-4-metiltiofen-2-carboxílico;
129	ácido 5-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
130	ácido 5-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
131	ácido 5-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]piridin-2-carboxílico;
132	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-(morfolin-4-ilmetil) bencenosulfonamida;
134	4-(aminometil)-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il} bencenosulfonamida;
135	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida;
136	3-(aminometil)-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il} bencenosulfonamida;

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre
137	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-(hidroximetil)benzenosulfonamida;
138	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-(hidroximetil)piridin-3-sulfonamida;
139	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-(morfolin-4-ilmetil)benzenosulfonamida;
140	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzenosulfonamida;
141	N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-[(dimetilamino)metil]benzenosulfonamida;
145	4-[[{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}amino]sulfonil]-N-(3-metoxipropil)benzamida;
146	4-[[{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}amino]sulfonil]-N-[3-(dimetilamino)propil]benzamida;
147	3-[[{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}amino]sulfonil]-N-[3-(dimetilamino)propil]benzamida;
148	5-[[{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}amino]sulfonil]-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
152	5-(aminometil)-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}tiofen-2-sulfonamida.

5 Los compuestos de la presente invención son útiles como medicamentos. Estos pueden utilizarse para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, infecciones víricas, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante y rechazo de injerto.

10 En una realización, los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades autoinmunes o enfermedades inflamatorias como esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, inflamación pulmonar, trombosis e infección/inflamación cerebral como meningitis o encefalitis.

En otra realización, los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo del SNC, ictus y afecciones isquémicas.

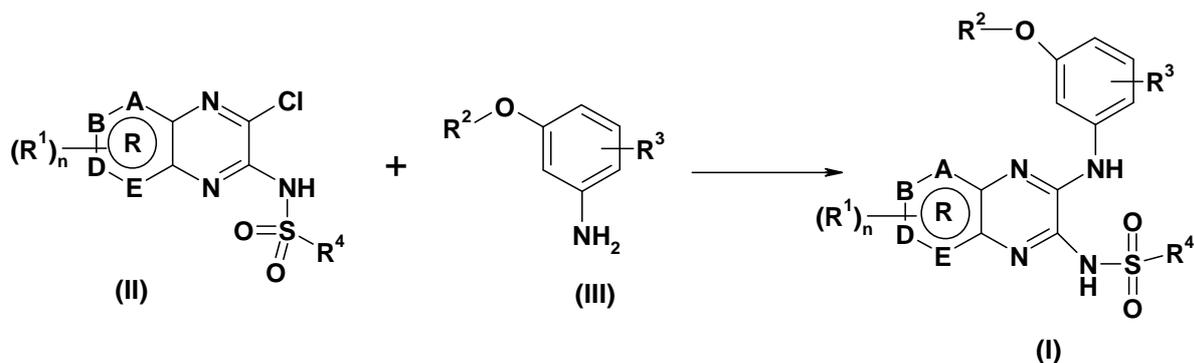
15 Aún en otra realización según la invención, los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades cardiovasculares como aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, disfunción de miocitos cardíacos, hipertensión o vasoconstricción.

20 Aún en otra realización según la invención, los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de cánceres como cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), cáncer pancreático, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, seminomas, cáncer de tiroides, cáncer de mama, glioblastoma multiforme, carcinoma mamario, cánceres gástricos y linfomas, cánceres de pulmón, próstata, hígado, colon, mama, riñón, cerebro, piel, incluyendo melanoma maligno, de testículos u ovarios, o leucemias, como leucemias mieloides y linfocíticas, leucemia mieloides aguda (LMA), trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple, melanoma metastásico y melanoma maligno, y sarcoma de Kaposi.

25 Aún en otra realización según la invención, los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de la psoriasis, enfermedades alérgicas, ictus o afecciones isquémicas, isquemia-reperusión, agregación/activación

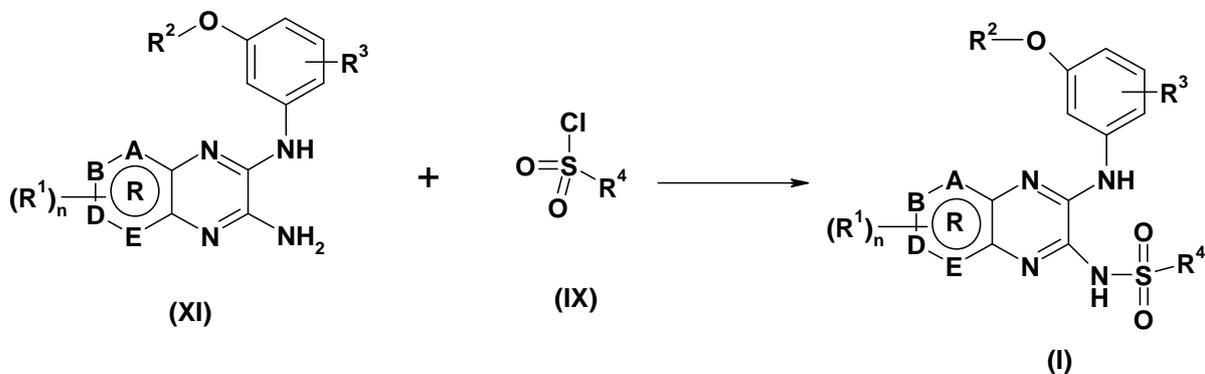
de plaquetas, reclutamiento de leucocitos en el tejido canceroso, angiogénesis, metástasis invasiva, en especial, melanoma, sarcoma de Kaposi, infecciones víricas agudas y crónicas, septicemia, trasplante y rechazo de injerto.

- 5 En otra realización según la invención se proporciona un proceso para la preparación de derivados de pirazina según la fórmula (I), que comprende el paso de hacer reaccionar un derivado de cloro de fórmula (II) con una anilina de fórmula (III) es un solvente apropiado como EtOH o MeOH en ausencia de base, mediante métodos términos tradicionales o usando tecnología de microondas como los que se describen a continuación en este documento en los ejemplos:



donde n, A, B, D, E, R, R¹, R², R³ y R⁴ son como se define anteriormente en el texto.

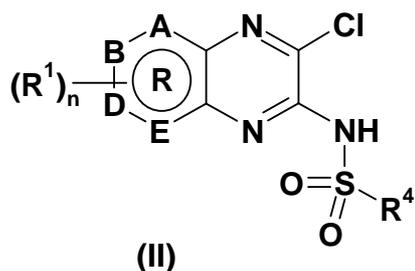
- 10 En otra realización según la invención se proporciona un proceso para la preparación de derivados de pirazina según la fórmula (I) que comprende el paso de hacer reaccionar un derivado amino de fórmula (XI) y un cloruro de sulfonilo de fórmula (IX) en presencia de una base como trietilamina, isopropilamina, DIEA (diisopropiletilamina) con la presencia opcional de un cosolvente como 1,2-diclorobenceno. Una base preferida es piridina.



15

donde n, A, B, D, E, R, R¹, R², R³ y R⁴ son como se define anteriormente en el texto.

En otra realización según la invención se proporciona un compuesto de fórmula (II)



donde n, A, B, D, E, R, R¹ y R⁴ son como se define anteriormente en el texto y donde los compuestos de fórmula (II) se seleccionan a partir de la siguiente lista:

- 4,5-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)tiofen-2-sulfonamida;
- 4-acetil-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida;
- 5 4-ciano-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida;
- 5-bromo-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)tiofen-2-sulfonamida;
- 5-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida;
- 3-(4-[[[3-cloroquinoxalin-2-il]amino]sulfonil]fenil)propanoato de metilo;
- 4-[[[3-cloroquinoxalin-2-il]amino]sulfonil]butanoato de metilo;
- 10 N-(2-cloropirido[3,4-b]pirazin-3-il)bencenosulfonamida;
- N-(3,6-dicloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida;
- N-(3-cloro-6-nitroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida;
- N-(3-cloro-7-metoxiquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida;
- N-(3-cloropirido[2,3-b]pirazin-2-il)bencenosulfonamida;
- 15 N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-2,2-dimetilcroman-7-sulfonamida;
- N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-fluorobencenosulfonamida;
- N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-metilbencenosulfonamida;
- N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-cianobencenosulfonamida;
- 20 N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-yodobencenosulfonamida;
- N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-metoxibencenosulfonamida;
- N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bifenil-4-sulfonamida;
- N-(3-cloroquinoxalin-2-il)metanosulfonamida;
- N-(3-cloroquinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida y
- 25 N-(3-cloroquinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida ;
- 5-[[[3-cloroquinoxalin-2-il]amino]sulfonil]-4-metiltiofen-2-carboxilato de metilo;
- 5-[[[3-cloroquinoxalin-2-il]amino]sulfonil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo;
- N-(3-cloroquinoxalin-2-il)tiofen-2-sulfonamida;
- 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-fluorobencenosulfonamida;
- 30 N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-5-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil] tiofen-2-sulfonamida;
- N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-ciano-4-fluorobencenosulfonamida;

6-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida;

N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-6-(dimetilamino)piridin-3-sulfonamida;

N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-6-[(3-metoxipropil)amino]piridin-3-sulfonamida;

N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida;

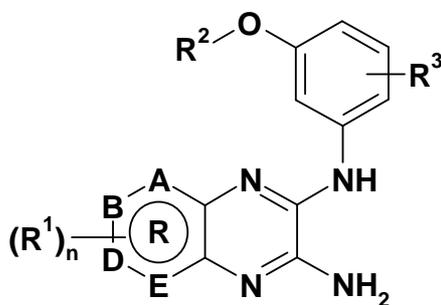
5 N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-6-metilpiridin-3-sulfonamida;

5-[(3-cloroquinoxalin-2-il)amino]sulfonil]piridin-2-carboxilato de metilo;

N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)bencenosulfonamida;

N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida.

En otra realización según la invención se proporciona un compuesto de fórmula (XI)



(XI)

10

donde n, A, B, D, E, R, R¹, R², R³ y R⁴ son como se define anteriormente en el texto con la condición de que el compuesto de fórmula (XI) no sea N-(3-metoxifenil)-2,3-quinoxalindiamino (RN 165058-49-1) ni 3-[(3-amino-2-quinoxalinil)amino]fenol (165058-51-5).

15

En una realización adicional según la invención se proporciona un compuesto de fórmula (XI) seleccionado entre el siguiente grupo:

N-(2,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina;

N-(5-metoxi-2-metil-fenil)quinoxalin-2,3-diamina;

N-(5-metoxi-2-pirrol-1-il-fenil)quinoxalin-2,3-diamina;

N-(5-metoxi-2-cloro-fenil)quinoxalin-2,3-diamina;

20

N-(3-metoxi-fenil)quinoxalin-2,3-diamina;

N-(5-metoxi-2-bromo-fenil)quinoxalin-2,3-diamina;

N-(3,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina.

25

Los derivados de pirazina representados en esta invención pueden prepararse a partir de materias primas fácilmente disponibles usando los métodos y procedimientos generales que aparecen a continuación. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, solventes, etc.), también pueden usarse otras condiciones experimentales siempre que no se establezca lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes utilizados en particular, aunque estas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos rutinarios de optimización.

5 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la presente invención se administran normalmente en forma de composición farmacéutica. Por tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable están también dentro del alcance de la presente invención. Un experto en la materia es consciente de toda la diversidad de dichos vehículos, diluyentes o excipientes adecuados para formular una composición farmacéutica.

10 Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, vehículo, diluyente o excipiente empleados de forma convencional pueden colocarse en forma de composiciones farmacéuticas y unidades de administración de las mismas, y en esta forma pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas con el mismo, todos para uso oral, o en forma de soluciones inyectables estériles para administración parenteral (incluyendo el uso subcutáneo). Estas composiciones farmacéuticas y formas de unidad de administración de las mismas pueden comprender compuestos en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y estas formas de unidad de administración pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del principio activo acorde con el intervalo de dosis diaria previsto que se va a emplear.

15 Las composiciones farmacéuticas que contienen derivados de pirazina de esta invención pueden prepararse de forma bien conocida en la técnica farmacéutica y comprender al menos un principio activo. En general, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto realmente administrada será determinada normalmente por un médico a tenor de las circunstancias relevantes, entre las que se incluirán la afección que se va a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente en concreto, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por diversas vías incluyendo oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Las composiciones para administración oral pueden estar en forma de soluciones líquidas o suspensiones a granel o polvos a granel. Más normalmente, sin embargo, las composiciones se presentan en formas de unidad de administración para facilitar una administración precisa. El término «formas de unidad de administración» se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para seres humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para que produzca el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Entre las formas de unidades de administración típicas se incluyen ampollas o jeringas precargadas previamente y medidas de las composiciones líquidas o pastillas, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de las composiciones sólidas. En estas composiciones, el derivado de pirazina normalmente es un componente minoritario (de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 50% en peso o, preferiblemente, de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 40% en peso) siendo el resto diversos vehículos o transportadores y aditivos de procesamiento que ayudan en la formación de la forma de administración deseada.

35 Entre las formas líquidas adecuadas para la administración oral se puede incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dispensación, colorantes, saborizantes y similares. Entre las formas sólidas se pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes componentes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante, como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente, como almidón o lactosa; un agente de desintegración, como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante, como estearato de magnesio; un deslizante, como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante, como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante, como pipermín, salicilato de metilo o aroma de naranja.

45 Las composiciones inyectables normalmente se basan en una solución inyectable estéril salina o tamponada con tampón fosfato salino u otros vehículos inyectables conocidos en la materia. Como se mencionó anteriormente, los derivados de pirazina de fórmula (I) en estas composiciones es normalmente un componente minoritario que frecuentemente oscila entre el 0,05 y el 10% en peso, siendo el resto el vehículo inyectable y similares.

Los componentes descritos anteriormente para composiciones de administración oral o inyectables son meramente representativos. En la parte 5 de la 20ª edición de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania, se establecen materiales adicionales, así como técnicas de procesamiento y similares, que se incorporan a este documento por referencia.

50 Los compuestos de esta invención también pueden administrarse en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida. También puede encontrarse una descripción de los materiales de liberación sostenida representativos en los materiales incorporados en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

Síntesis de los compuestos de la invención

Los derivados de pirazina según la fórmula (I) pueden prepararse a partir de materias primas fácilmente disponibles usando los métodos y procedimientos generales que aparecen a continuación. Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, solventes, etc.), también pueden usarse otras condiciones experimentales siempre que no se establezca lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes utilizados en particular, aunque estas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones que aparecen a continuación:

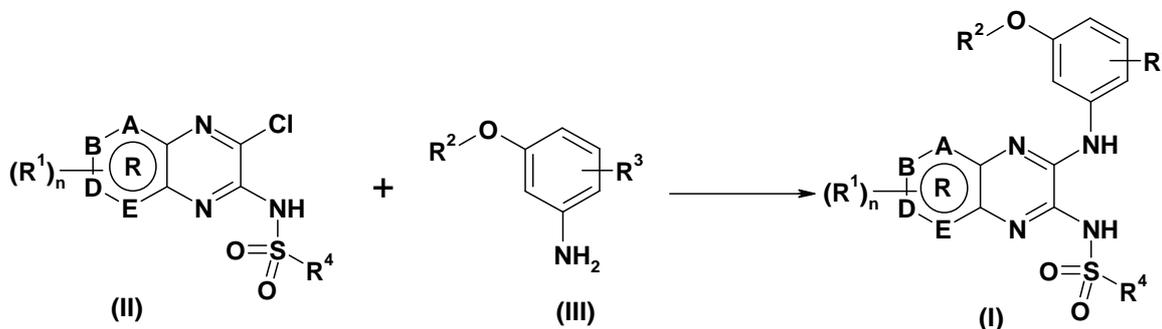
- 10 **min** (minuto), **h** (hora), **g** (gramo), **mmol** (milimol), **pf** (puente de fusión), **eq.** (equivalentes), **ml** (mililitro), **μl** (microlitro), **ACN** (acetonitrilo), **AcOH**, (ácido acético), **CDCl₃** (cloroformo deuterado), **CsCO₃** (carbonato de cesio), **CuI** (yoduro de cobre), **DCM** (diclorometano), **DMA** (dimetilacetamida), **DMF** (dimetilformamida), **DMSO** (dimetilsulfóxido), **DMSO-*d*₆** (dimetilsulfóxido deuterado), **Et₃N** (trietilamina), **EtOAc** (acetato de etilo), **EtOH** (etanol), **Et₂O** (éter dietílico), **HPLC** (cromatografía líquida de alto rendimiento), **K₂CO₃** (carbonato de potasio), **EM** (espectrometría de masas), **MgSO₄** (sulfato de magnesio), **NMP** (N-metilpirrolidona), **RMN** (resonancia magnética nuclear), **MeOH** (metanol), **NaI** (yoduro sódico), **NaHCO₃** (bicarbonato sódico), **NH₄Cl** (cloruro de amonio), **(NH₄)₂CO₃** (carbonato de amonio), **PI** (fosfoinosítidos), **PI3K** (fosfoinosítido-3-quinasa), **PI(3)P** (fosfatidilinositol-3-monofosfato), **PI(3,4)P₂** (fosfatidilinositol-3,4-bifosfato), **PI(3,4,5)P₃** (fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato), **PI(4)P** (fosfatidilinositol-4-fosfato), **PI(4,5)P₂** (fosfatidilinositol-4,5-bifosfato), **POCl₃** (oxicloruro de fósforo), **PtdIns** (fosfatidilinositol), **TDB pol** (7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno en poliestireno), **THF** (tetrahidrofurano), **TLC** (cromatografía en capa fina), **t.a.** (temperatura ambiente), **tR** (tiempo de retención).

Dependiendo de la naturaleza de A, B, D, E, R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ pueden seleccionarse diferentes estrategias de síntesis para sintetizar los compuestos de fórmula (I). En el proceso mostrado en los siguientes esquemas A, B, D, E, R, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define anteriormente en la descripción.

- 25 En general, los derivados quinoxalin sulfonamida y azaquinoxalin sulfonamida según la fórmula (I) general pueden obtenerse mediante diversos procesos usando protocolos químicos en fase líquida.

Según un proceso, los derivados quinoxalin sulfonamida y azaquinoxalin sulfonamida según la fórmula (I) general, donde los sustituyentes A, B, D, E y R, R¹, R², R³ y R⁴ son como se define anteriormente, se preparan a partir de los derivados de cloro de fórmula (II) y anilinas de fórmula (III) mediante protocolos químicos en fase líquida bien conocidos, como los mostrados en el esquema 1 a continuación. En un procedimiento típico, la sustitución nucleofílica se realiza en un solvente apropiado como EtOH o MeOH en ausencia de base o en presencia de ácido como AcOH, mediante métodos térmicos tradicionales o usando tecnología de microondas como los descritos en este documento a continuación en los ejemplos.

Esquema 1



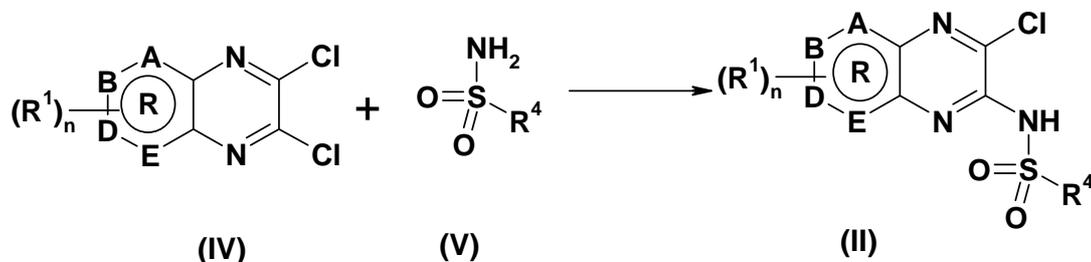
Los derivados de anilina de fórmula (III) pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos usando procedimientos como los descritos en este documento a continuación en los ejemplos, o procedimientos convencionales, conocidos por un experto en la materia.

- 40 Los derivados de cloro de fórmula (II), donde los sustituyentes A, B, D, E y R, R¹, R², R³ y R⁴ son como se define anteriormente, se preparan a partir de derivados dicloro de fórmula (IV) y sulfonamidas de fórmula (V), mediante protocolos químicos en fase líquida como se muestra en el esquema 2 a continuación (*Litvinenko y col., 1994, Chemistry of heterocyclic compounds, 30 (3), 340-344*). En un procedimiento típico, la sustitución nucleofílica se

realiza en un solvente apropiado como DMF o DMA en presencia de una base como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 o TDB pol. Dependiendo de la reactividad intrínseca de los derivados dicloro de fórmula (IV) y derivados sulfonamida de fórmula (V), la reacción puede realizarse a diversas temperaturas en presencia o ausencia de NaI o CuI, mediante métodos térmicos tradicionales o usando tecnología de microondas como los descritos en este documento a continuación en los ejemplos.

5

Esquema 2

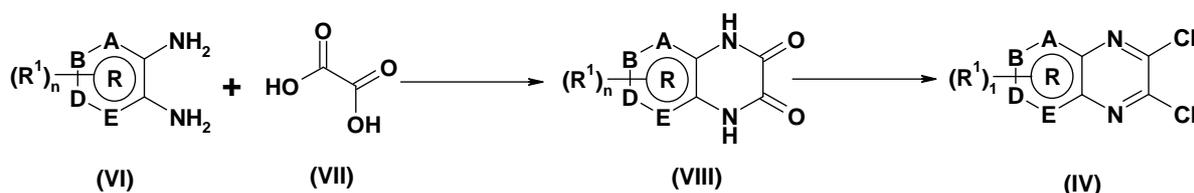


Los derivados dicloro de fórmula (IV) pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o pueden prepararse a partir de los correspondientes derivados bis amino de fórmula (VI) usando procedimientos convencionales, conocidos por un experto en la materia, como se muestra en el esquema 3 a continuación. En un procedimiento típico, el primer paso se lleva a cabo en HCl acuoso a reflujo. En un paso posterior, una diona de fórmula (VIII) se trata con $POCl_3$ en presencia de una base orgánica como Et_3N para obtener los derivados dicloro esperados de fórmula (IV), como los descritos a continuación en este documento en los ejemplos.

10

15

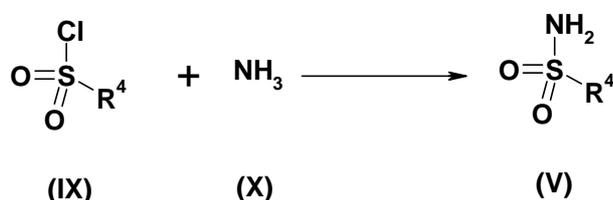
Esquema 3



Las sulfonamidas de fórmula (IV) pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o pueden prepararse a partir de los correspondientes cloruros de sulfonilo de fórmula (IX) usando procedimientos convencionales, conocidos por un experto en la materia, como se muestra en el esquema 4 a continuación. En un procedimiento típico, la reacción se realiza en presencia de amonio de fórmula (X), en un solvente como EtOH, MeOH, dioxano o agua, como se describe a continuación en este documento en los ejemplos.

20

Esquema 4

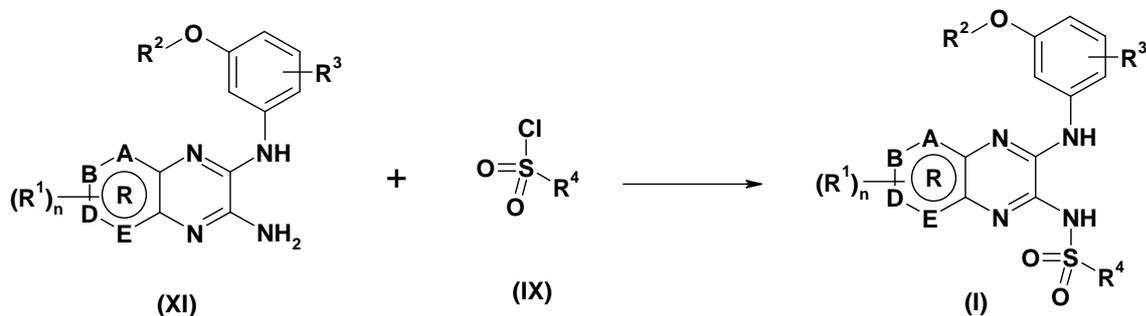


Según otro proceso, los derivados quinoxalin sulfonamida y azaquinoxalin sulfonamida según la fórmula (I) general, donde los sustituyentes A, B, D, E y R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se define anteriormente, se preparan a partir de los derivados amino de fórmula (XI) y cloruros de sulfonilo de fórmula (IX) mediante protocolos químicos en fase líquida bien conocidos, como los mostrados en el esquema 5 a continuación. En un procedimiento típico, la sulfonilación se realiza en presencia de piridina, con o sin un cosolvente como 1,2-diclorobenceno. Dependiendo de la reactividad intrínseca de los cloruros de sulfonilo de fórmula (IX), la reacción puede realizarse a diversas temperaturas, mediante métodos térmicos tradicionales o usando tecnología de microondas como los descritos en este documento a continuación en los ejemplos.

25

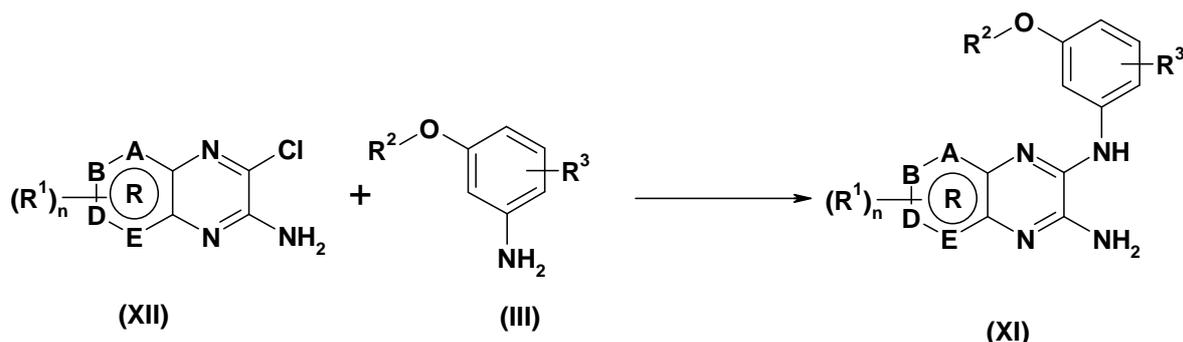
30

Esquema 5



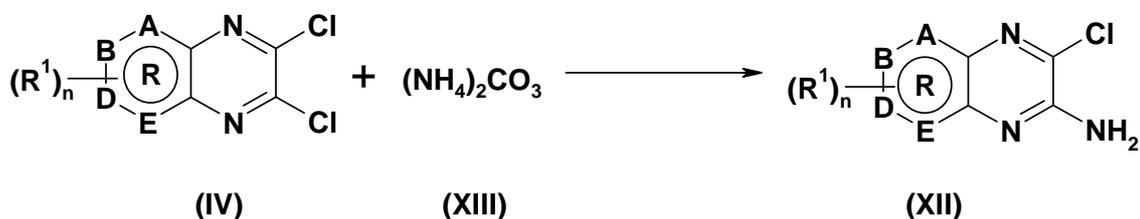
5 Los derivados amino de fórmula (XI) se preparan a partir de derivados 2-amino 3-cloro de fórmula (XII) y anilinas de fórmula (III), mediante protocolos químicos en fase líquida bien conocidos como se muestra en el esquema 6 a continuación. En un procedimiento típico, la sustitución nucleofílica se realiza en ausencia de base usando un solvente apropiado como NMP, DMF o DMA, como los descritos en este documento a continuación en los ejemplos.

Esquema 6



10 Los derivados 2-amino 3-cloro de fórmula (XII) se preparan a partir de los derivados dicloro de fórmula (IV), mediante protocolos químicos en fase líquida bien conocidos, como se muestra en el esquema 7 a continuación. En un procedimiento típico, la reacción se realiza usando $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (XIII) o amonio acuoso en un solvente apropiado como DMF, DMA o dioxano, como los descritos en este documento a continuación en los ejemplos.

Esquema 7



15 Si los métodos de síntesis generales descritos anteriormente no fueran aplicables para la obtención de compuestos de fórmula (I), podrán usarse métodos adecuados para su preparación conocidos por un experto en la materia.

20 Las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se preparan fácilmente mediante la reacción de las formas ácidos con una base apropiada, normalmente un equivalente, en un cosolvente. Las bases típicas son hidróxido sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hidruro sódico, hidróxido de potasio, metóxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, benzetamina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, benetamina, dietilamina, piperazina y trometamina. La sal se aísla mediante concentración hasta sequedad o mediante adición de un no solvente. En algunos casos, las sales pueden prepararse mezclando una solución del ácido con una solución del catión (etilhexanoato sódico, oleato de

magnesio), empleando un solvente en el que precipita la sal catiónica deseada, o puede aislarse por otra parte mediante la concentración y adición de un no solvente

Según un proceso general adicional, los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en compuestos alternativos de fórmula (I), empleando técnicas de interconversión adecuadas bien conocidas por un experto en la materia.

- 5 Si los métodos sintéticos generales establecidos anteriormente no fueran aplicables para la obtención de compuestos según la fórmula (I) y/o productos intermedios necesarios para la síntesis de compuestos de fórmula (I), podrán usarse métodos adecuados para la preparación conocidos por un experto en la materia. En general, la ruta de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I) dependerá de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la fácil disponibilidad de productos intermedios necesarios; siendo una vez más apreciados estos factores por los expertos en la materia. Para obtener información sobre los métodos de protección y desprotección, véase Philip J. Kocienski, en «*Protecting Groups*», Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en «*Protective Groups in Organic Synthesis*», Wiley Interscience, 3ª edición 1999.

- 15 Los compuestos de esta invención pueden aislarse asociados con moléculas del solvente mediante cristalización a partir de la evaporación de un solvente apropiado. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), que contiene un centro básico, pueden prepararse de forma convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre puede tratarse con un ácido adecuado, bien puro o en una solución adecuada, y la sal resultante puede aislarse del solvente de la reacción mediante filtración o evaporación al vacío. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse de forma análoga tratando una solución de un compuesto de fórmula (I) con una base adecuada. Ambos tipos de sales pueden obtenerse o interconvertirse usando técnicas de resina de intercambio iónico.

A continuación, la presente invención se ilustrará por medio de algunos ejemplos que no deben interpretarse como una limitación del alcance de la invención.

Ejemplos:

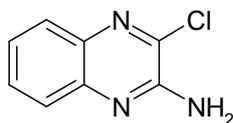
- 25 Las materias primas comerciales utilizadas en la siguiente descripción experimental se obtuvieron de Aldrich o Fluka, siempre que no se indique lo contrario.

Los datos de HPLC, RMN y EM proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron como sigue. HPLC: columna Symmetry C8, 50 x 4,6 mm de Waters. Condiciones: MeCN/H₂O, del 5 a 100% (8 min), máximos de absorción 230-400 nm; espectro CL/EM: ZMD (ES) de Waters; RMN ¹H: DPX-300MHz de Bruker.

- 30 Las purificaciones por HPLC preparativa se realizaron con el sistema de HPLC Prep LC 4000 de Waters equipado con columnas XTerra®PrepMS C18 μm, 50 x 300mm. Todas las purificaciones se realizaron con un gradiente de ACN/H₂O con TFA al 0,1%.

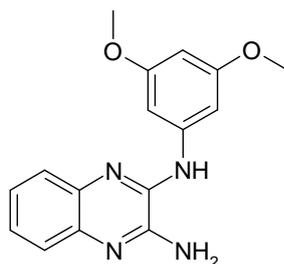
La química de microondas se realiza en un reactor de microondas de modo simple Emrys™ Optimiser de Personal Chemistry.

- 35 **Compuesto intermedio 1: 3-cloroquinoxalin-2-amina (fórmula XII)**



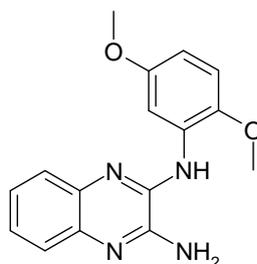
- 40 Se disuelve 2,3-dicloroquinoxalina (4 g, 20 mmol, comercialmente disponible en Aldrich) en DMF seco (20 ml) y se trata con (NH₄)₂CO₃ sólido (9,7 g; 101 mmol). La mezcla resultante se agita a 60 °C durante 3 días (la reacción mostraba el 60% de realización). La mezcla de reacción se diluye con agua y el producto se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca y el solvente se elimina a presión reducida. El residuo sin procesar obtenido se purifica a través de cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo:EtOAc para obtener 1,9 g (53%) del compuesto del título como un sólido amarillento. CL/EM: (EN+): 180,1.

Compuesto intermedio 2: N-(3,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina (fórmula XI)



5 Se recogen 3-cloroquinoxalin-2-amina (1,8 g, 10 mmol) y 3,5-dimetoxianilina (4,6 g, 30 mmol, comercialmente disponible en Aldrich) en NMP (4,5 ml) y se calientan a 145 °C en el tubo sellado durante 3 h bajo atmósfera de N₂. Cuando se confirma por TLC el consumo total de la materia prima, la reacción se enfría a t.a. y se trata con EtOAc (4 ml). La primera recolección de material sólido se filtra seguido de la segunda recolección. La primera se recristaliza a partir de CHCl₃:EtOAc y la segunda recolección se lava con EtOAc para obtener 1,8 g (60%) del compuesto del título puro. CL/EM: (EN+): 297,1; (EN-): 295,1.

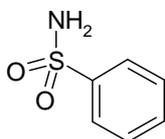
Compuesto intermedio 3: N-(2,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina (fórmula XI)



10 Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del producto 2, se obtiene N-(2,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina a partir de 3-cloroquinoxalin-2-amina (1,6 g; 8,9 mmol) y 2,5-dimetoxianilina (4,1 g; 26,8 mmol, comercialmente disponible en Aldrich). El compuesto del título se extrae con EtOAc y la capa orgánica se lava por lo tanto con agua (4 x 20 ml) y salmuera (25 ml) y, a continuación, se seca. El solvente se elimina a presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante una cromatografía en columna que se eluye con DCM:MeOH para obtener 1,1 g (42%) del compuesto del título como un sólido amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,40-8,50 (sa, 2H), 7,95-7,20 (m, 5H), 7,15-6,95 (m, 1H), 6,85-6,55 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 2,56 min. CL/EM: (EN+): 297,1; (EN-): 295,1.

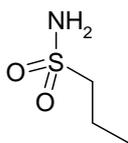
Procedimiento A

20 **Compuesto intermedio 4: bencenosulfonamida (fórmula V)**



25 Doscientos mililitros (200 ml) de NH₃ ac. se enfrían a -10 °C y se tratan con cloruro de bencenosulfonilo (13 g, 73 mmol). La mezcla resultante se agita a esta temperatura durante 3 h. Cuando se confirma por TLC que la reacción se ha completado, la mezcla de reacción se calienta a t.a. y el sólido resultante se filtra, se lava con agua y se seca al vacío para obtener el compuesto del título (11,1 g, 96%). CL/EM: (EN+): 158,2; (EN-): 156,2.

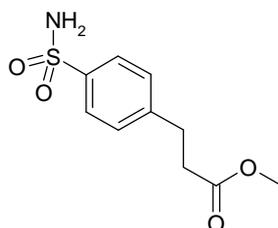
Compuesto intermedio 5: propano-1-sulfonamida (fórmula V)



Seguendo el protocolo indicado en el procedimiento **A**, se obtiene propano-1-sulfonamida a partir de cloruro de propano-1-sulfonilo (0,3 g; 2,1 mmol) y NH_3 acuoso para obtener 230 mg (88%) del compuesto del título. CL/EM: (EN+): 124,2; (EN-): 122,2.

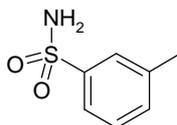
5 **Procedimiento B**

Compuesto intermedio 6: 3-[4-(aminosulfonil)fenil]propanoato de metilo (fórmula V)



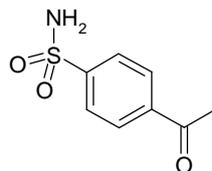
10 A una solución de 3-(4-clorosulfonil)fenilpropionato de metilo (1000 mg; 3,81 mmol; 1 eq., comercialmente disponible en Lancaster) en THF (5 ml) se le añade amonio 0,5 M en dioxano (38,1 ml; 0,5 M; 19 mmol; 5 eq.). La suspensión resultante se agitó a t.a. durante 1 h. Se elimina el solvente y el residuo se recoge en DCM. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y, a continuación, con salmuera y el DCM se eliminó a presión reducida para obtener, tras secar al vacío a 40 °C; 831,4 mg (90%) del compuesto del título como un polvo blanquecino. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,31 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,90 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,66 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 1,80 min.

15 **Compuesto intermedio 7: 3-metilbencenosulfonamida (fórmula V)**



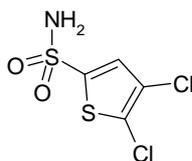
20 Seguendo el protocolo indicado en el procedimiento **B**, el compuesto intermedio 7 se obtiene a partir de cloruro de m-toluensulfonilo (761 μl ; 5,25 mmol; 1 eq.) y amonio 2 M en EtOH (13,1 ml, 2 M, 26,2 mmol, 5 eq.) en THF (5 ml) con agitación a t.a. durante 2 h para obtener 898 mg (100%) del compuesto del título. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,67-7,59 (m, 2H), 7,50-7,38 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 2,39 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 1,29 min. CL/EM: (EN-): 170,2.

Compuesto intermedio 8: 4-acetilbencenosulfonamida (fórmula V)



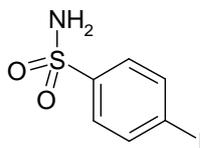
25 Seguendo el protocolo indicado en el procedimiento **B**, el compuesto intermedio **8** se obtiene a partir de cloruro de 4-acetilbencenosulfonilo (1000 mg; 4,57 mmol; 1 eq.) y amonio 0,5 M en dioxano (45,7 ml; 0,5 M; 22,9 mmol; 5 eq.) en THF (5 ml) con agitación a t.a. durante 1 h para obtener 715 mg (78%) del compuesto del título. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,13-8,10 (m, 2H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,53 (sa, 2H), 2,62 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 1,04 min. CL/EM: (EN-): 198,2.

Compuesto intermedio 9: 4,5-diclorotiofen-2-sulfonamida (fórmula V)



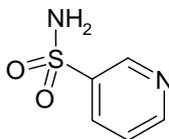
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **B**, el compuesto intermedio **9** se obtiene a partir de cloruro de 2,3-diclorotiofen-5-sulfonilo (1000 mg; 3,98 mmol; 1 eq.; comercialmente disponible en Lancaster) y amonio 0,5 M en dioxano (39,7 ml; 0,5 M; 19,9 mmol; 5 eq.) en THF (5 ml) con agitación a t.a. durante 1 h para obtener 802 mg (87%) del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,80 (sa, 2H), 7,44 (s, 1H). HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 2,50 min. CL/EM: (EN-): 230,0.

Compuesto intermedio 10: 4-yodobencenosulfonamida (fórmula V)



10 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **B**, el compuesto intermedio **10** se obtiene a partir de cloruro de pipsilo (2000 mg; 6,61 mmol; 1 eq.) y amonio 2 M en EtOH (66,1 ml; 0,5 M; 33,1 mmol; 5 eq.) en THF (8 ml) con agitación a t.a. durante 3 h para obtener 1336,3 mg (71%) del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,43 (s, 2H). HPLC (máx. absor.) 100%; tR: 2,19 min. CL/EM: (EN+): 116,2; (EN-): 282,0.

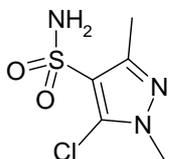
Compuesto intermedio 11: piridin-1-sulfonamida (fórmula V)



15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **B**, el compuesto intermedio **11** se obtiene a partir de cloruro de piridin-3-sulfonilo (1000 mg; 5,6 mmol; 1 eq.; comercialmente disponible en Davos) y amonio 0,5 M en dioxano (23,9 ml; 2 M; 47,9 mmol; 8,5 eq.) en THF (5 ml) con agitación a t.a. durante 1 h para obtener 636,6 mg (71%) del compuesto del título como un polvo amarillento. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,20-8,90 (m, 1H), 8,85-8,75 (m, 1H), 8,40-8,05 (m, 1H), 7,80-7,40 (m, 3H).

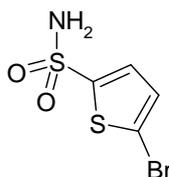
20

Compuesto intermedio 12: 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida (fórmula V)



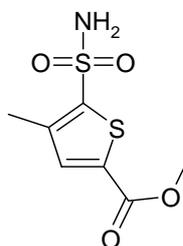
25 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **B**, el compuesto intermedio **12** se obtiene a partir de cloruro de 5-cloro-1,3-dimetilpirazol-4-sulfonilo (1000 mg; 4,4 mmol; 1 eq.; comercialmente disponible en Maybridge) y amonio 0,5 M en dioxano (43,6 ml; 0,5 M; 21,8 mmol; 5 eq.) en THF (5 ml) con agitación a t.a. durante 1 h para obtener 345,3 mg (38%) del compuesto del título como un polvo blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,39 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 100%; tR: 0,98 min.

Compuesto intermedio 13: 5-bromotiofen-2-sulfonamida (fórmula V)



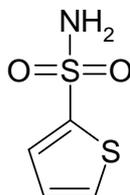
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **B**, el compuesto intermedio **13** se obtiene a partir de cloruro de 5-bromotiofen-2-sulfonilo (1000 mg, 3,82 mmol, 1 eq., comercialmente disponible en Maybridge) y amonio 0,5 M en dioxano (38,2 ml, 0,5 M, 19,1 mmol, 5 eq.) en THF (5 ml) con agitación a t.a. durante 1 h para obtener 904 mg (98%) del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,73 (sa, 2H), 7,37 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,29 d, J = 4,1 Hz, 1H). HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 1,60 min. CL/EM: (EN-): 240,0.

Compuesto intermedio 14 : 5-(aminosulfonil)-4-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (fórmula V)



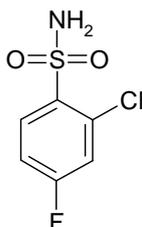
10 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **B**, el compuesto intermedio **14** se obtiene a partir de 5-(clorosulfonil)-4-metil-2-tiofencarboxilato de metilo (600 mg; 2,36 mmol; 1 eq.), disponible en el mercado (Acros) y amonio 2 M en MeOH (5,89 ml; 2 M; 11,78 mmol; 5 eq.) en THF (3 ml) con agitación a t.a. durante 3 h para obtener 413,7 mg (75%) del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,90 (sa, 2H), 7,68 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 96,66%; tR: 1,79 min. CL/EM: (EN-) 234,1.

Compuesto intermedio 15: tiofen-2-sulfonamida (fórmula V)



15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **B**, el compuesto intermedio **15** se obtiene a partir de cloruro de 2-tiofensulfonilo (1000 mg; 5,47 mmol; 1 eq.), disponible en el mercado (Aldrich), y amonio 2 M en EtOH (13,7 ml; 2 M; 27,4 mmol; 5 eq.) en THF (10 ml) con agitación a t.a. durante 3 h para obtener 540 mg (60%) del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,83 (dd, J = 1,5, 4,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 1,5, 3,8 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 3,8, 4,9 Hz, 1H). HPLC (máx. absor.) 92%; tR: 1,56 min. CL/EM: (EN-) 162,1.

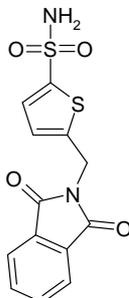
Compuesto intermedio 16: 2-cloro-4-fluorobencenosulfonamida (fórmula V)



25 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **B**, el compuesto intermedio **16** se obtiene a partir de cloruro de 2-cloro-4-fluorobencenosulfonilo (1000 mg; 4,37 mmol; 1 eq.), disponible en el mercado (ABCR) y amonio 2 M en MeOH (10,91 ml; 2 M; 21,83 mmol; 5 eq.) en THF (4 ml) con agitación a t.a. durante 3 h para obtener 784 mg (86%)

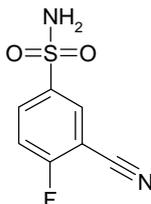
del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,03 (dd, J = 9,0, 6,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 9,7, 2,7 Hz, 1H), 7,64 (sa, 2H), 7,40 (td, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H). HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 1,29 min. CL/EM: (EN-): 208,2.

Compuesto intermedio 17: 5-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]tiofen-2-sulfonamida (fórmula V)



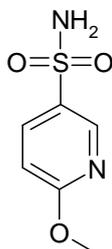
- 5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **B**, el compuesto intermedio **17** se obtiene a partir de cloruro de 5-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-tiofen-2-sulfonilo (2000 mg; 5,85 mmol; 1 eq.) y amonio 2 M en EtOH (14,63 ml; 2 M; 29,26 mmol; 5 eq.) en THF (10 ml) con agitación a t.a. durante 2 h para obtener 1428 mg (76%) del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,93-7,84 (m, 4H), 7,37 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,09 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H). HPLC (máx. absor.) 96%; tR: 2,65 min. CL/EM: (EN-): 321,1.

10 **Compuesto intermedio 18: 3-ciano-4-fluorobencenosulfonamida (fórmula V)**



- 15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **B**, el compuesto intermedio **18** se obtiene a partir de cloruro de 4-fluoro-3-cianobencenosulfonilo (2000 mg; 9,11 mmol; 1 eq.), disponible en el mercado (Aldrich), y amonio 2 M en EtOH (22,77 ml; 2 M; 45,53 mmol; 5 eq.) en THF (8 ml) con agitación a -10 °C durante 30 min para obtener 1625,5 mg (89%) del compuesto del título como un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,32 (dd, J = 6,0, 2,3 Hz, 1H), 8,22-8,15 (m, 1H), 7,76 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,59 (sa, 2H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 1,10 min. CL/EM: (EN-): 199,2.

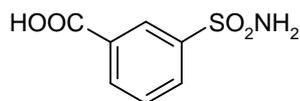
Compuesto intermedio 19: 6-metoxipiridin-3-sulfonamida (fórmula V)



- 20 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **B**, el compuesto intermedio **19** se obtiene a partir de cloruro de 6-metoxi-piridin-3-sulfonilo (1000 mg; 4,82 mmol; 1 eq.), disponible en el mercado (Anichem) y amonio 2 M en MeOH (12,04 ml; 2 M; 24,08 mmol; 5 eq.) en THF (8 ml) con agitación a t.a. durante 3 h para obtener 474,5 mg (52%) del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,56 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 2,6, 8,7 Hz, 1H), 7,34 (s, 3H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H). HPLC (máx. absor.) 100%; tR: 0,88 min. CL/EM: (EN+): 189,1; (EN-): 187,2.

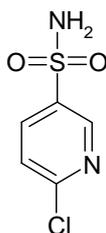
25 **Procedimiento C**

Compuesto intermedio 20: ácido 3-(aminosulfonyl)benzoico (fórmula V)



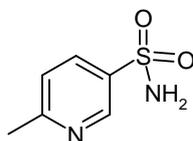
- 5 A una solución enfiada en hielo de hidróxido de amonio (al 25%, 250 ml) se le añade ácido 3-(clorosulfonyl)benzoico (25 g, disponible en el mercado, Aldrich) poco a poco y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 h. El solvente se elimina al vacío hasta aproximadamente 50 ml y la mezcla se acidifica con HCl conc. El precipitado se recoge mediante filtración y se seca al vacío para obtener 22 g (96%) del compuesto del título como un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 13,44 (sa, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), HPLC (máx. absor.) 97%; tR: 0,68 min. CL/EM: (EN-): 199,8.

Compuesto intermedio 21: 6-cloropiridin-3-sulfonamida (fórmula V)



- 10 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento C, el compuesto intermedio 21 se obtiene a partir de hidróxido de amonio (150 ml, al 25% p/v) y cloruro de 6-cloropiridin-3-sulfonilo (19,3 g, disponible en el mercado, Aldrich) a t.a. durante 12 h para obtener 14,5 g (83%) del compuesto del título como un sólido blanquecino. pf: 151- 154 °C, HPLC (máx. absor.) 99%, tR: 4,77 min, CL/EM: (EN-): ,190,7. ¹H RMN (DMSO-d₆: 400MHz) δ 8,80 (1H, s), 8,20-8,23 (1H, d), 7,76-7,78 (1H, d), 7,72 (2H, sa).

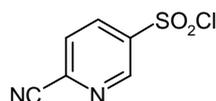
Compuesto intermedio 22: 6-metilpiridin-3-sulfonamida (fórmula V)



- 20 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento C, el compuesto intermedio 22 se obtiene a partir de hidróxido de amonio (25 ml, al 25% p/v) y cloruro de 6-metilpiridin-3-sulfonilo (2,5 g) a t.a. durante 3 h para obtener 1 g (41%) del compuesto del título como un sólido blanquecino. pf: 151- 155 °C, CL/EM: (EN+): 172.9, HPLC (máx. absor.) 95%, tR: 4,05 min. RMN ¹H (DMSO-d₆: 400 MHz) δ 9,10 (1H, m), 8,04-8,06 (1H, m), 7,53 (2H, sa), 7,45-7,47 (1H, m), 2,54 (3H, s).

Procedimiento D

Compuesto intermedio 23: cloruro de 6-cianopiridin-3-sulfonilo (fórmula IX)

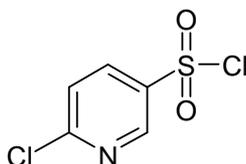


- 25 Se añade cloruro de tionilo (34,1 ml, 0,467 mol) a agua (182 ml) a 0 °C durante un periodo de 1 h manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 5 °C. Se deja que la mezcla de reacción se caliente hasta 18 °C durante un periodo de 20 h. A esta mezcla se le añade cloruro de cobre (I) (0,143 g; 0,0014 mol) y la solución resultante de color amarillo verdoso se enfría a -5 °C.

- 30 En paralelo, se disuelve 5-amino-2-ciano piridina (10 g; 0,084 mol) en HCl concentrado (98 ml) y la mezcla se enfría -5 °C. A esta mezcla se le añade gota a gota durante un periodo de 1 h una solución de NaNO₂ (8,2 g, 0,118 mol) en agua (50 ml), manteniendo la temperatura de la reacción entre -5 y 0 °C. A continuación, esta suspensión se añade gota a gota durante un periodo de 1 h a la mezcla de reacción anterior (mezcla de cloruro de tionilo/agua), manteniendo la temperatura de la reacción entre -5 y 0 °C. (Nota: La mezcla diazotada también deberá mantenerse

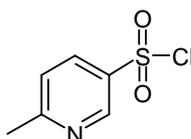
a -5 °C durante toda la adición). A medida que se procede con la adición, precipita un sólido blanco. Cuando se termina la adición, la mezcla de reacción se agita durante una hora más. El precipitado se recoge por filtración, se lava con agua fría y se seca al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (12,5 g, rendimiento: 73,5%). ¹H RMN (DMSO-d₆: 400MHz) δ 14,49 (1H, s), 8,87 (1H, s), 8,11-8,14 (1H, d), 8,0-8,03 (1H, d); HPLC (máx. absor.) 97% tR: 1,155 min; CL/EM: m/z, M+, 202,8.

Compuesto intermedio 24: cloruro de 6-cloropiridin-3-sulfonilo (fórmula IX)



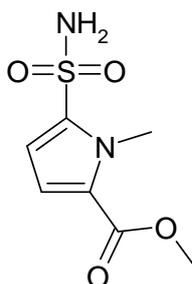
10 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **D**, el compuesto intermedio **24** se obtiene a partir de cloruro de tionilo (42 ml; 0,575 mol) y cloruro de cobre (I) (0,151 g, 0,00152 mol) en agua (250 ml) a 0 °C al que se añade durante un periodo de 2 h una suspensión obtenida a partir de 5-amino-2-cloropiridina (17,3 g; 0,134 mol) en HCl concentrado (135 ml) y NaNO₂ (10 g; 0,1449 mol) en agua (40 ml) a -5 °C, para obtener 19,7 g (70%) del compuesto del título como un sólido. pf: 48,3- 49,3 °C, CL/EM: (EN-): 192 que se corresponde con el ácido sulfónico. RMN ¹H (CDCl₃: 400MHz) δ 9,05 (1H, s), 8,26-8,29 (1H, d), 7,62-7,64 (1H, d).

Compuesto intermedio 25: cloruro de 6-metilpiridin-3-sulfonilo (fórmula IX)



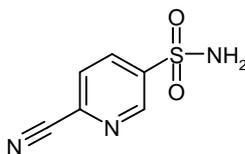
15
20 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **D**, el compuesto intermedio **25** se obtiene a partir de cloruro de tionilo (46,1 ml; 0,39 mol) y cloruro de cobre (I) (0,118 g, 0,0012 mol) en agua (160 ml) a 0 °C al que se añade durante un periodo de 2 h una suspensión obtenida a partir de 3-amino-6-picolina (10 g; 0,094 mol) en HCl concentrado (80 ml) y NaNO₂ (6,8 g; 0,0998 mol) en agua (20 ml) a -5 °C, para obtener 2,5 g (14%) del compuesto del título como un líquido, que se usa en el paso siguiente sin conservación. CL/EM: (EN-): 172 que se corresponde con el ácido sulfónico.

Compuesto intermedio 26 : 5-(aminosulfonil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (fórmula V)



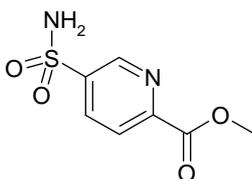
25
30 Se disuelve ácido 5-(aminosulfonil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (1310 mg; 6,42 mmol; 1 eq.), disponible en el mercado (ASDI), en MeOH (24 ml); a continuación, se añade tolueno (8 ml) seguido de la adición gota a gota de (trimetilsilil)diazometano (9,62 ml; 2 M; 19,25 mmol; 3 eq.). La solución se agita a t.a. durante 2 h y se añade a la mezcla de reacción otro equivalente de (trimetilsilil)diazometano (3,21 ml; 2 M; 6,42 mmol; 1 eq.). Tras 1 h de agitación, el solvente se concentra hasta sequedad y el sólido blanquecino resultante se recristaliza en MeOH hasta obtener 851,1 mg (61%) del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,13 (s, 2H), 7,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 100%; tR: 1,19 min. CL/EM: (EN-): 217,1.

Compuesto intermedio 27: 6- cianopiridin-3-sulfonamida (fórmula V)



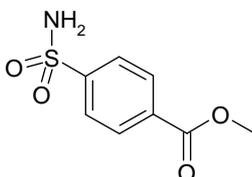
- 5 A una solución enfriada en hielo de hidróxido de amonio (75 ml, al 25% p/v) se le añade cloruro de 6-cianopiridin-3-sulfonilo (12,5 g) poco a poco y la mezcla se agita durante 30 minutos a 0-5 °C. A continuación, la mezcla de reacción se concentra hasta una quinta parte de su volumen original y se enfría. El precipitado se filtra y se seca al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido marrón claro (9 g, rendimiento: 80%). RMN ¹H (DMSO-*d*₆: 400MHz) δ 9,10 (1H, s), 8,33-8,35 (1H, m), 8,23-8,25 (1H, d); 7,88-8,03 (2H, sa); HPLC (máx. absor.) 98%, tR: 4,67 min; CL/EM: (EN+): 183,8.

Compuesto intermedio 28: 5-(aminosulfonil)piridin-2-carboxilato de metilo (fórmula V)



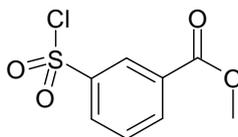
- 10 Se disuelve 6- cianopiridin-3-sulfonamida (10 g; 0,0545 mol) en HCl seco en metanol (400 ml) a 25-26 °C y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta a 50 °C y se agita durante 15 h a 50 °C. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo obtenido se diluye con agua (100 ml) y se basicifica con bicarbonato sódico sólido hasta pH 6-7. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos y se filtra. El sólido resultante
15 obtenido se lava con agua (50 ml) y se seca al vacío para obtener el compuesto del título (9 g, 76%) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,08 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 9 y 3 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,79 (m, 2H), 3,93 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 94%; tR: 3,45 min; CL/EM: (EN+): 216,9.

Compuesto intermedio 29: 4-(aminosulfonil)benzoato de metilo (fórmula V)



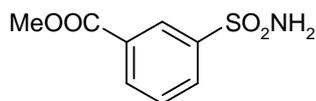
- 20 A una suspensión de ácido 4-(aminosulfonil)benzoico (500 mg, 2,5 mmol) en MeOH (2 ml) a 0 °C se le añade cloruro de tionilo (0,2 ml, 7,4 mmol). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante toda la noche. Cuando se confirma por TLC el consumo total del ácido inicial, se eliminan el solvente y el exceso de cloruro de tionilo a presión reducida para obtener 400 mg (75%) del compuesto del título, el cual se usa en el paso siguiente sin purificación adicional. CL/EM: (EN+): 215,9; (EN-): 214,1.

Compuesto intermedio 30: 3-(clorosulfonil)benzoato de metilo (fórmula IX)



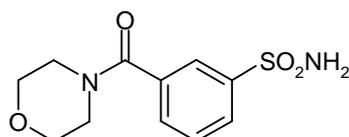
- 25 A una suspensión de ácido 3-(clorosulfonil)benzoico (300 mg, 1,4 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añade cloruro de tionilo (0,3 ml; 4,1 mmol); la mezcla de reacción se agita a t.a. durante toda la noche. Cuando se confirma por TLC el consumo total del ácido inicial, se eliminan el solvente y el exceso de cloruro de tionilo a presión reducida para obtener el correspondiente cloruro del ácido. Una suspensión del cloruro del ácido en MeOH (2 ml) a -5 °C se
30 agita durante 2 h y el solvente se elimina a presión reducida para obtener 200 mg (63%) del compuesto del título, que se usa en el paso siguiente sin purificación adicional. CL/EM: (EN-): 233,1.

Compuesto intermedio 31: 3-(aminosulfonil)benzoato de metilo (fórmula V)



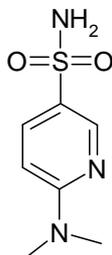
5 A una solución de ácido 3-(aminosulfonyl)benzoico (22 g; 0,109 mol) en MeOH (250 ml) se le añade cloruro de tionilo (25 ml; 0,328 mol) y la mezcla se calienta a reflujo durante 16 horas. Se elimina el solvente y el residuo se disuelve con EtOAc (200 ml), se lava con una solución de bicarbonato sódico al 10%, agua y salmuera. El solvente se elimina al vacío para obtener 17 g (73%) del compuesto del título como un sólido. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,39 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 8,09-8,05 (m, 1H), 7,76 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (s, 2H), 3,90 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 1,49 min. CL/EM: (EN+): 215,9; (EN-): 214,1.

Compuesto intermedio 32: 3-(morfolin-4-ilcarbonil)bencenosulfonamida (fórmula V)



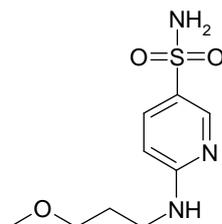
10 A una solución de ácido 3-(aminosulfonyl)benzoico (6 g; 0,029 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se le añade CDI (5,8 g; 0,035 mmol) y la mezcla se agita durante 4 h. A esta mezcla se añade morfolina (7,8 ml; 0,089 mol) gota a gota y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 h. Se elimina el solvente al vacío y el residuo se disuelve con EtOAc (100 ml), se lava con una solución de bicarbonato sódico al 10%, agua y salmuera. El solvente se elimina al vacío y el residuo se recoge con una pequeña cantidad de agua (15 ml) y se agita durante 15 min. El sólido se recoge mediante filtración para obtener 4 g (50%) del compuesto del título como un sólido. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7,88-7,90 (1H, m), 7,83 (1H, s), 7,64-7,65 (2H, m), 7,47 (2H, sa), 3,56-3,64 (6H, m), 3,28-3,34 (2H, m); HPLC (máx. absor.) 98%, tR: 4,09 min; CL/EM: (EN+): 206,2.

Compuesto intermedio 33: 6-(dimetilamino)piridin-3-sulfonamida (fórmula V)

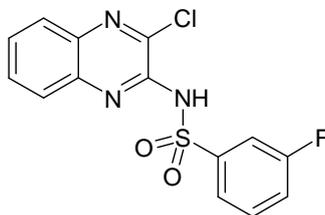


20 Una mezcla de 6-cloropiridin-3-sulfonamida (5 g; 0,0259 mol) y dimetilamina acuosa (100 ml, al 40%) se agita a t.a. durante 13 h. La mezcla se concentra hasta una quinta parte de su volumen original y se enfría. El precipitado se recoge mediante filtración, se lava con agua enfriada con hielo (10 ml) y se seca al vacío para obtener 4,5 g (95%) del compuesto del título como un sólido. pf: 133- 138 °C, CL/EM: (EN-) 201,9.

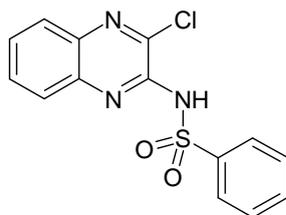
Compuesto intermedio 34: 6-[(3-metoxipropil)amino]piridin-3-sulfonamida (fórmula V)



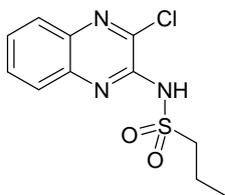
25 Una mezcla de 6-cloropiridin-3-sulfonamida (5 g; 0,025 mol) y 3-metoxi propilamina (50 ml) se agita a 100 °C durante 12 h. La mezcla se enfría y el exceso de reactivo se elimina por destilación. El residuo se suspende en DCM (25 ml) y se enfría. El precipitado se filtra, se lava con hidróxido de amonio frío (2 x 50 ml) y se seca al vacío para obtener 5 g (78%) del compuesto del título como un sólido blanco. pf: 129-132 °C, CL/EM: (EN+): 246.

Procedimiento E**Compuesto intermedio 35: N-(3-cloro-quinoxalin-2-il)-3-fluoro-bencenosulfonamida (fórmula II)**

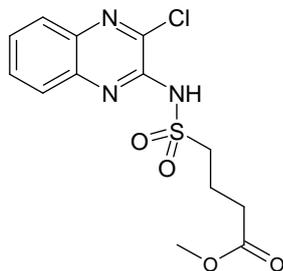
- 5 Se disuelven 3-fluorobencenosulfonamida (250 mg; 1,4 mmol), 2,3-dicloroquinoxalina (284,1 mg; 1,4 mmol) y K_2CO_3 seco (198,4 mg; 1,4 mmol) en DMF seco (0,8 ml) y se calienta hasta 135 °C en un tubo sellado durante 2,5 h. Cuando se confirma por TLC la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfría a t.a. y se detiene mediante la adición de agua (4 ml) y AcOH (0,03 ml). El residuo obtenido se tritura y el sólido resultante se filtra y lava con agua hasta pH neutro; a continuación se seca al vacío hasta obtener 400 mg (83%) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 12,8-10,9 (sa, 1H), 8,05-7,62 (m, 7H), 7,54 (td, $J = 2,0, 8,5$ Hz, 1H). HPLC (máx. absor.) 94%; tR: 3,79 min. CL/EM: (EN+): 338,1; (EN-): 336,1.
- 10

Compuesto intermedio 36: N-(3-cloro-2-quinoxalinil)bencenosulfonamida(fórmula II)

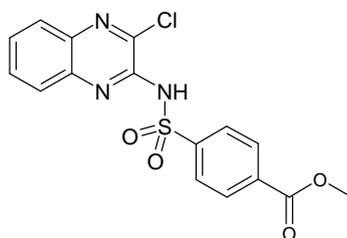
- 15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento E, el compuesto intermedio 36 se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (1000 mg; 5,0 mmol; 1 eq.) y bencenosulfonamida (789,8 mg; 5,0 mmol; 1 eq.) en presencia de K_2CO_3 (694,4 mg, 5,0 mmol; 1 eq.) en DMA (10 ml) para obtener 1291 mg (80%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 12,5-10,5 (sa, 1H), 8,25-8,08 (m, 2H), 7,95-7,50 (m, 7H). HPLC (máx. absor.) 90%; tR: 3,54 min. CL/EM: (EN+): 320,03; (EN-): 318,02.

Compuesto intermedio 37: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida(fórmula II)

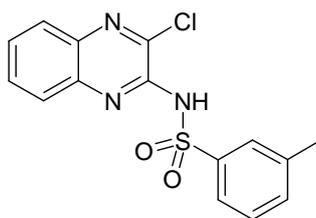
- 20 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento E, el compuesto intermedio 37 se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (0,2 g; 1 mmol; 1 eq.) y propano-1-sulfonamida (123,8 mg; 1 mmol; 1 eq.) en presencia de K_2CO_3 (138,8 mg; 1 mmol; 1 eq.) en DMF (2 ml) para obtener 187 mg (65%) del compuesto del título como un polvo amarillo. CL/EM: (EN+): 286,7.

Compuesto intermedio 38: 4-[(3-cloroquinoxalin-2-il)amino]sulfonil}butanoato de metilo (fórmula II)

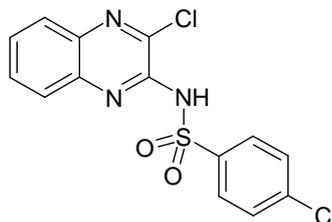
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento E, el compuesto intermedio 38 se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (0,2 g; 1 mmol; 1 eq.) y 4-sulfamidobutanoato de metilo (181,2 mg; 1 mmol; 1 eq.) en presencia de K₂CO₃ (138,8 mg; 1 mmol; 1 eq.) en DMF (2 ml) para obtener 307 mg (87%) del compuesto del título como un polvo amarillo. CL/EM: (EN+): 344,6.

Compuesto intermedio 39: 4-[(3-cloroquinoxalin-2-il)amino]sulfonil}benzoato de metilo (fórmula II)

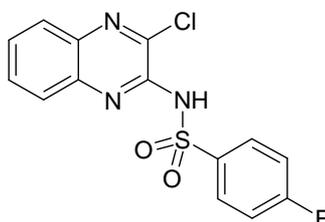
10 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento E, el compuesto intermedio 39 se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (500 mg; 2,5 mmol; 1 eq.) y 4-(aminosulfonil)benzoato de metilo (538,1 mg; 2,5 mmol; 1 eq.) en presencia de K₂CO₃ (347,2 mg; 2,5 mmol; 1 eq.) en DMF (5 ml) para obtener 757 mg (80%) del compuesto del título como un polvo amarillo. CL/EM: (EN+): 378,8.

Procedimiento F**Compuesto intermedio 40: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-metilbencenosulfonamida (fórmula II)**

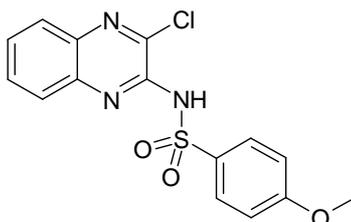
15
20 Una suspensión de 2,3-dicloroquinoxalina (500 mg; 2,5 mmol; 1 eq.), 3-metilbenceno sulfonamida (430,1 mg; 2,5 mmol; 1 eq.), K₂CO₃ seco (347,2 mg; 2,5 mmol, 1 eq.) en DMA (5 ml) se calienta hasta 170 °C en el microondas durante 30 min con absorción normal. El solvente se evapora hasta sequedad. Se añade agua (20 ml) y, a continuación, AcOH hasta pH ácido. La suspensión residual se deja a 4 °C durante 1 h y el precipitado formado se recoge por filtración, se lava con agua hasta que se neutraliza, a continuación, con ACN y se seca al vacío a 40 °C durante toda la noche para obtener 548,3 mg (65%) del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,53 (sa, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,87 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,77 (td, J = 1,5, 7,5 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56-7,43 (m, 2H), 2,42 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 3,70 min. CL/EM: (EN+): 334,2; (EN-): 332,2.

Compuesto intermedio 41: 4-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)benzenosulfonamida (fórmula II)

5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento F, el compuesto intermedio **41** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (1000 mg; 5,0 mmol; 1 eq.) y 4-clorobencenosulfonamida (962,8 mg; 5,0 mmol; 1 eq.) en presencia de K₂CO₃ (694,3 mg; 5,0 mmol; 1 eq.) en DMA (10 ml) para obtener 1,69 g (95%) del compuesto del título como un sólido amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,16 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,89-7,88 (m, 2H), 7,78-7,63 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 90%; tR: 4,15 min. CL/EM: (EN+): 354,2; (EN-): 352,1.

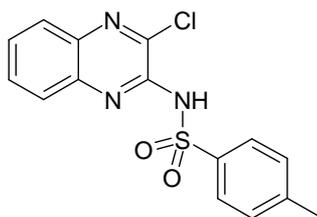
Compuesto intermedio 42: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-fluorobencenosulfonamida (fórmula II)

10 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento F, el compuesto intermedio **42** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (1000 mg, 5,02 mmol, 1 eq.) y 4-fluorobencenosulfonamida (880,1 mg, 5,0 mmol; 1 eq.) en presencia de K₂CO₃ (694,3 mg, 5 mmol; 1 eq.) en DMA (5 ml) para obtener 540 mg (32%) del compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,24 (dd, J = 5,28, 9,05 Hz, 2H), 7,88 (dda, 2H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 89%; tR: 3,87 min. CL/EM: (EN+): (EN+): 338,1; (EN-): 336,1.

Compuesto intermedio 43: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-metoxibencenosulfonamida (fórmula II)

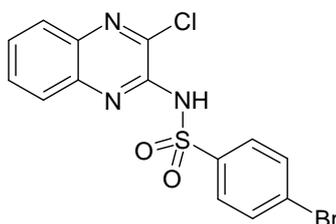
20 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento F, el compuesto intermedio **43** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (1000 mg; 5,0 mmol; 1 eq.) y 4-metoxibencenosulfonamida (940,6 mg; 5,0 mmol; 1 eq.) en presencia de K₂CO₃ (694,3 mg; 5,0 mmol; 1 eq.) en DMA (10 ml) para obtener 782 mg (44%) del compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 3,81 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 92%; tR: 3,54 min. CL/EM: (EN+): 350,1; (EN-): 348,1.

Compuesto intermedio 44: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-metilbencenosulfonamida (fórmula II)



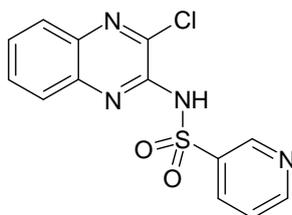
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **F**, el compuesto intermedio **44** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (500 mg; 2,51 mmol; 1 eq.) y p-toluensulfonamida (430,1 mg; 2,5 mmol; 1 eq.) en presencia de K_2CO_3 (347,2 mg; 2,5 mmol; 1 eq.) en DMA (5 ml) para obtener 680,6 mg (81%) del compuesto del título. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 11,51 (sa, 1H), 8,05 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,92-7,84 (m, 2H), 7,81-7,73 (m, 1H), 7,72-7,63 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 88%; tR: 3,70 min. CL/EM: (EN+): 334,0; (EN-): 332,0.

Compuesto intermedio 45: 4-bromo-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)benzenosulfonamida (fórmula II)



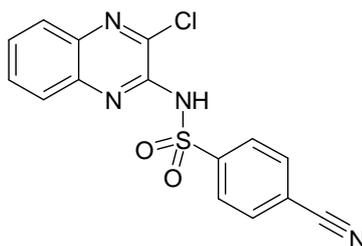
10 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **F**, el compuesto intermedio **45** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (1000 mg; 5,0 mmol; 1 eq.) y 4-bromobenzenosulfonamida (1186 mg; 5,0 mmol; 1 eq.) en presencia de K_2CO_3 (694,3 mg; 5,0 mmol; 1 eq.) en DMA (10 ml) para obtener 1800 mg (90%) del compuesto del título como un sólido amarillo. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 8,08 (d, $J = 8,67$ Hz, 2H), 7,88-7,82 (m, 2H), 7,84 (d, $J = 8,67$ Hz, 2H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 90%; tR: 4,21 min. CL/EM: (EN+): 400,0; (EN-): 398,0.

15 **Compuesto intermedio 46: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida (fórmula II)**



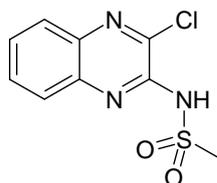
20 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **F**, el compuesto intermedio **46** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (165 mg; 0,8 mmol; 1 eq.) y piridin-3-sulfonamida (131,1 mg; 0,8 mmol; 1 eq.) en presencia de K_2CO_3 (114,6 mg; 0,8 mmol; 1 eq.) en DMA (1,60 ml) para obtener 200 mg (75%) del compuesto del título como un polvo naranja. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 9,28 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,95-7,55 (m, 5H). HPLC (máx. absor.) al 91%; tR: 2,54 min.

Compuesto intermedio 47: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-cianobenzenosulfonamida (fórmula II)



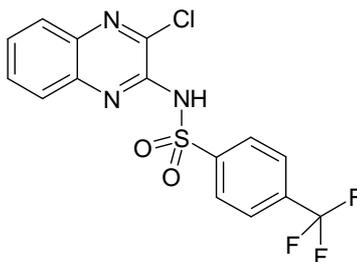
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **F**, el compuesto intermedio **47** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (600 mg; 3,0 mmol; 1 eq.) y 4-cianobencenosulfonamida (549,2 mg; 3,0 mmol; 1 eq., comercialmente disponible en Maybridge) en presencia de K_2CO_3 (416,6 mg; 3,0 mmol; 1 eq.) en DMA (6,0 ml) para obtener 660,3 mg (64%) del compuesto del título como un sólido amarillento. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 8,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 8,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,92-7,57 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 93%; tR: 3,68 min. CL/EM: (EN+): 345,1; (EN-): 343,1.

Compuesto intermedio 48: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)metanosulfonamida (fórmula II)



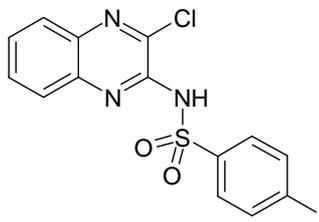
10 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **F**, el compuesto intermedio **48** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (300 mg; 1,5 mmol; 1 eq.) y metanosulfonamida (143,4 mg; 1,5 mmol; 1 eq.) en presencia de K_2CO_3 (208,3 mg; 1,5 mmol; 1 eq.) en DMA (3,0 ml) para obtener 234,2 mg (60%) del compuesto del título como un sólido amarillo. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 11,05 (sa, 1H), 8,04-7,88 (m, 2H), 7,85-7,61 (m, 2H), 3,49 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 90%; tR: 2,35 min. CL/EM: (EN+): 258,0; (EN-): 256,0.

Compuesto intermedio 49: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-(trifluorometil) bencenosulfonamida (fórmula II)

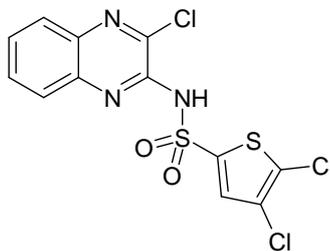


15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **F**, el compuesto intermedio **49** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (500 mg; 2,5 mmol; 1 eq.) y (trifluorometil)bencenosulfonamida (565,7 mg; 2,5 mmol; 1 eq., comercialmente disponible en ABCR) en presencia de K_2CO_3 (347,2 mg; 2,5 mmol; 1 eq.) en DMA (5 ml) para obtener 892,5 mg (92%) del compuesto del título. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 8,38 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 8,02 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,90-7,84 (m, 2H), 7,79-7,71 (m, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 83%; tR: 4,35 min. CL/EM: (EN+): 388,1; (EN-): 386,2.

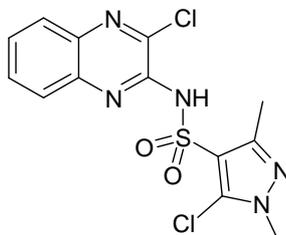
Compuesto intermedio 50: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-yodobencenosulfonamida (fórmula II)



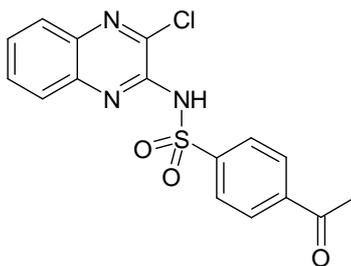
25 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **F**, el compuesto intermedio **50** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (500 mg; 2,5 mmol; 1 eq.) y 4-yodobencenosulfonamida (711,1 mg; 2,5 mmol; 1 eq., comercialmente disponible en Apollo) en presencia de K_2CO_3 (347,2 mg; 2,5 mmol; 1 eq.) en DMA (5 ml) para obtener 989,6 mg (88%) del compuesto del título. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 8,03 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,89 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,67 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 91%; tR: 4,26 min. CL/EM: (EN+): 446,1; (EN-): 444,0.

Compuesto intermedio 51: 4,5-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)tiofen-2-sulfonamida (fórmula II)

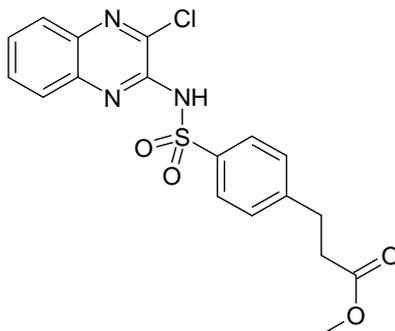
- 5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento F, el compuesto intermedio **51** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (250 mg; 1,3 mmol; 1 eq.) y 4,5-diclorotiofen-2-sulfonamida (291,5 mg; 1,3 mmol; 1 eq.) en presencia de K_2CO_3 (173,6 mg; 1,3 mmol; 1 eq.) en DMA (3 ml) para obtener 439 mg (89%) del compuesto del título. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 7,93-7,89 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 95%; tR: 4,25 min. CL/EM: (EN+): 395,9; (EN-): 393,9.

Compuesto intermedio 52: 5-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida (fórmula II)

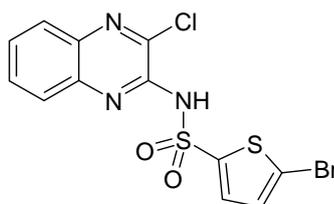
- 10 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento F, el compuesto intermedio **52** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (300 mg; 1,5 mmol; 1 eq.) y 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida (316 mg; 1,5 mmol; 1 eq.) en presencia de K_2CO_3 (208,3 mg; 1,5 mmol; 1 eq.) en DMA (3 ml) para obtener 374,1 mg (67%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 8,00-7,5 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 2,46 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 96%; tR: 3,09 min.

Compuesto intermedio 53: 4-acetil-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)benzenosulfonamida (fórmula II)

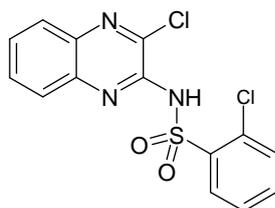
- 20 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento F, el compuesto intermedio **53** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (250 mg; 1,3 mmol; 1 eq.) y 4-acetilbenzenosulfonamida (250,24 mg; 1,3 mmol; 1 eq.) en presencia de K_2CO_3 (173,59 mg; 1,3 mmol; 1 eq.) en DMA (3 ml) para obtener 330 mg (73%) del compuesto del título. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 8,28 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,15 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,89-7,84 (m, 2H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 2,61 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 94%; tR: 3,34 min. CL/EM: (EN+): 362,1; (EN-): 360,1.

Compuesto intermedio 54: 3-(4-[[3-cloroquinoxalin-2-il]amino]sulfonyl)fenil)propanoato de metilo (fórmula II)

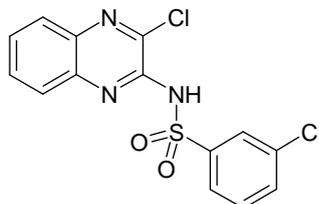
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento F, el compuesto intermedio 54 se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (200 mg; 1 mmol; 1 eq.) y 3-[4-(aminosulfonyl)fenil] propanoato de metilo (244,5 mg; 1 mmol 1 eq.) en presencia de K₂CO₃ (138,9 mg; 1 mmol, 1 eq.) en DMA (2 ml) para obtener 278,7 mg (68%) del compuesto del título como un sólido amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,50 (sa, 1H), 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8-7,58 (m, 4H), 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,91 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 81%; tR: 3,65 min.

Compuesto intermedio 55: 5-bromo-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)tiofen-2-sulfonamida (fórmula II)

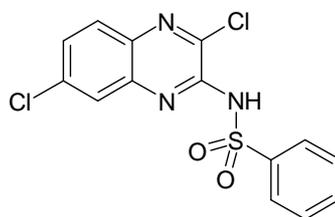
10 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento F, el compuesto intermedio 55 se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (740 mg; 3,7 mmol; 1 eq.) y 5-bromotiofen-2-sulfonamida (900,2 mg; 3,7 mmol; 1 eq.) en presencia de K₂CO₃ (513,8 mg; 3,7 mmol; 1 eq.) en DMA (7 ml) para obtener 235 mg (16%) del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,92-7,89 (m, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,67 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,26 (d, J = 4,1 Hz, 1H). HPLC (máx. absor.) 97%; tR: 3,91 min. CL/EM: (EN+): 405,9; (EN-): 403,8.

Compuesto intermedio 56: 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (fórmula II)

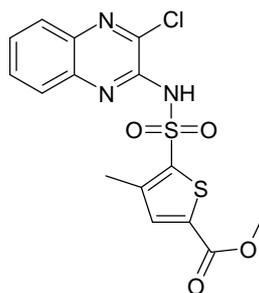
20 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento F, el compuesto intermedio 56 se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (700 mg; 3,5 mmol; 1 eq.) , 2-clorobencenosulfonamida (674 mg; 3,5 mmol, 1 eq.) en presencia de K₂CO₃ (486 mg; 3,52 mmol; 1 eq.) en DMA (7 ml) para obtener 1184,9 mg (95%) del compuesto del título como un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,32-8,26 (m, 1H), 7,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,75-7,57 (m, 7H). HPLC (máx. absor.) al 90%; tR: 3,64 min. CL/EM: (EN+): 354,2; (EN-): 352,2.

Compuesto intermedio 57: 3-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)benzenosulfonamida (fórmula II)

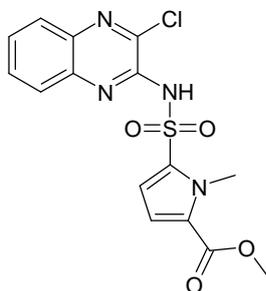
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **F**, el compuesto intermedio **57** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (500 mg; 2,5 mmol; 1 eq.) y 3-clorobenzenosulfonamida (481,4 mg; 2,5 mmol; 1 eq.; comercialmente disponible en Lancaster) en presencia de K_2CO_3 (347,2 mg; 2,5 mmol; 1 eq.) en DMA (5 ml) para obtener 782 mg (88%) del compuesto del título como un sólido amarillo. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 8,18 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,83-7,71 (m, 3H), 7,68-7,63 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 93%; tR: 4,15 min. CL/EM: (EN+): 354,1; (EN-): 352,1.

Compuesto intermedio 58: N-(3,6-dicloroquinoxalin-2-il)benzenosulfonamida (fórmula II)

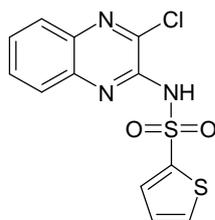
10 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **F**, el compuesto intermedio **58** se obtiene a partir de 2,3,6-tricloroquinoxalina (300 mg; 1,3 mmol; 1 eq., comercialmente disponible en Acros) y benzenosulfonamida (202 mg; 1,3 mmol; 1 eq.) en presencia de K_2CO_3 (177,6 mg; 1,3 mmol; 1 eq.) en DMA (9 ml), a continuación se lava con ACN caliente para obtener 97,6 mg (21%) del compuesto del título como un sólido beis. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 8,30-8,10 (m, 2H), 8-7,75 (m, 2H), 7,70-7,50 (m, 4H), tR: 3,85 min. HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 3,86 min.

Compuesto intermedio 59: 5-[(3-cloroquinoxalin-2-il)amino]sulfonyl-4-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (fórmula II)

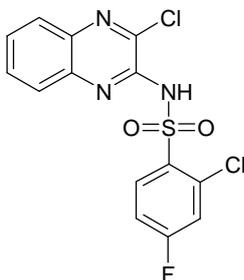
20 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **F**, el compuesto intermedio **59** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (295 mg; 1,48 mmol; 1 eq.) y 5-(aminosulfonyl)-4-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (348,22 mg; 1,48 mmol; 1 eq.) en presencia de K_2CO_3 (204,54 mg; 1,48 mmol; 1 eq.) en DMA (4 ml) para obtener 426,2 mg (72%) del compuesto del título. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 7,90-7,58 (m, 5H), 3,84 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 4,05 min. CL/EM: (EN+): 398,1; (EN-): 396,1.

Compuesto intermedio 60 : 5-[(3-cloroquinoxalin-2-il)amino]sulfonil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (fórmula II)

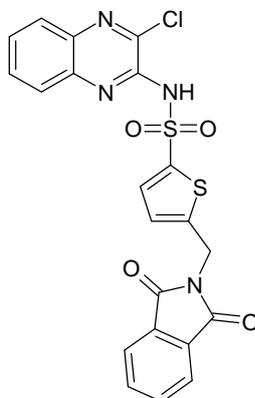
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento F, el compuesto intermedio **60** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (500 mg; 2,51 mmol; 1 eq.) y 5-(aminosulfonil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (548,22 mg; 2,51 mmol; 1 eq.) en presencia de K₂CO₃ (347,18 mg; 2,51 mmol; 1 eq.) en DMA (5 ml) para obtener 545,3 mg (57%) del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,21 (sa, 1H), 8,08 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,76 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 3,32 min. CL/EM: (EN+): 381,2; (EN-): 379,2.

10 Compuesto intermedio 61: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)tiofen-2-sulfonamida (fórmula II)

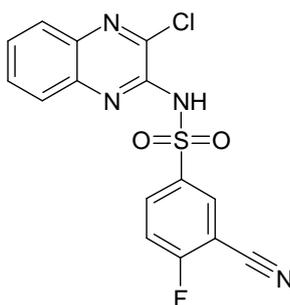
15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento F, el compuesto intermedio **61** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (650,00 mg; 3,27 mmol, 1,00 eq.) y tiofen-2-sulfonamida (533,03 mg; 3,27 mmol; 1,00 eq.) en presencia de K₂CO₃ (451,33 mg; 3,27 mmol; 1 eq.) en DMA (7 ml) para obtener 693 mg (65,13%) del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,99-7,97 (m, 3H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,82-7,75 (s, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 87,42%; tR: 3,51 min. CL/EM: (EN+): 326,1; (EN-): 324,1.

Compuesto intermedio 62: 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-fluorobencenosulfonamida (fórmula II)

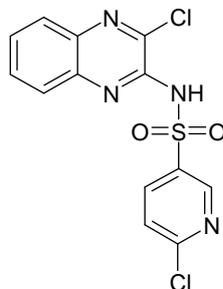
20 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento F, el compuesto intermedio **62** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (300,00 mg; 1,51 mmol; 1 eq.) y 2-cloro-4-fluorobencenosulfonamida (315,96 mg; 1,51 mmol; 1 eq.) en presencia de K₂CO₃ (208,31 mg; 1,51 mmol; 1 eq.) en DMA (3 ml) para obtener 479,8 mg (85,5%) del compuesto del título como un sólido beis. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,35 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,69-7,56 (m, 2H), 7,48 (td, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), (, H). HPLC (máx. absor.) 90,5%; tR: 3,76 min. CL/EM: (EN+): 372,2; (EN-): 370,2.

Compuesto intermedio 63: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-5-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]tiofen-2-sulfonamida (fórmula II)

5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento F, el compuesto intermedio **63** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (800 mg; 4,02 mmol; 1 eq.) y 5-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]tiofen-2-sulfonamida (1295,68 mg; 4,02 mmol; 1 eq.) en presencia de K₂CO₃ (555,48 mg; 4,02 mmol; 1 eq.) en DMA (8 ml) para obtener 647 mg (33%) del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,92-7,79 (m, 7H), 7,72-7,61 (m, 2H), 7,14 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H). HPLC (máx. absor.) 88%; tR: 3,95 min. CL/EM: (EN+): 485,2; (EN-): 483,2.

Compuesto intermedio 64: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-ciano-4-fluorobencenosulfonamida (fórmula II)

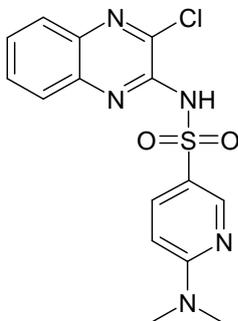
10 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento F, el compuesto intermedio **64** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (1000 mg; 5,02 mmol; 1 eq.) y 3-ciano-4-fluorobencenosulfonamida (1005,79 mg; 5,02 mmol; 1 eq.) en presencia de K₂CO₃ (694,35 mg; 5,02 mmol; 1 eq.) en DMA (40 ml) para obtener 541 mg (30%) del compuesto del título como un sólido amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,65 (dd, J = 6,0, 2,2 Hz, 1H), 8,54-8,47 (m, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,67-7,59 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 97%; tR: 3,57 min. CL/EM: (EN+): 363,2; (EN-): 361,2.

Compuesto intermedio 65: 6-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida (fórmula II)

20 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento F, el compuesto intermedio **65** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (200 mg; 1 mmol; 1 eq.) y 6-cloropiridin-3-sulfonamida (193,55 mg; 1 mmol; 1 eq.) en presencia de K₂CO₃ (138,87 mg; 1 mmol; 1 eq.) en DMA (2 ml) para obtener 292 mg (82%) del compuesto del título como un

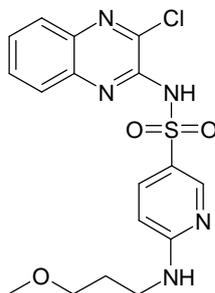
polvo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 2,6, 8,3 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 1,1, 8,3 Hz, 2H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 97%; tR: 3,45 min. CL/EM: (EN+): 355,2; (EN-): 353,2.

Compuesto intermedio 66: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-6-(dimetilamino)piridin-3-sulfonamida (fórmula II)



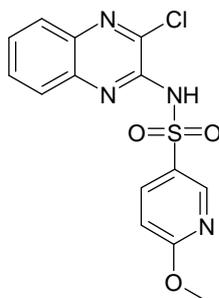
- 5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **F**, el compuesto intermedio **66** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (250 mg; 1,26 mmol; 1 eq.) y amida del ácido 6-dimetilamino-piridin-3-sulfónico (252,77 mg; 1,26 mmol; 1 eq.) en presencia de K₂CO₃ (173,59 mg; 1,26 mmol; 1 eq.) en DMA (3 ml) para obtener 252 mg (55%) del compuesto del título como un polvo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,26 (sa, 1H), 8,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 2,3, 9,0 Hz, 1H), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,66 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,08 (s, 6H).
10 HPLC (máx. absor.) 89,63%; tR: 2,39 min. CL/EM: (EN+): 364,3; (EN-): 362,3.

Compuesto intermedio 67: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-6-[(3-metoxipropil)amino]piridin-3-sulfonamida (fórmula II)



- 15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **F**, el compuesto intermedio **67** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (250 mg; 1,26 mmol; 1 eq.) y 6-[(3-metoxipropil)amino]piridin-3-sulfonamida (308,11 mg; 1,26 mmol; 1 eq.) en presencia de K₂CO₃ (173,59 mg; 1,26 mmol; 1 eq.) en DMA (3 ml) para obtener 388 mg (76%) del compuesto del título como un polvo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (, H), 11,29 (sa, 1H), 8,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,90-7,85 (m, 2H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 6,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,35-3,27 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 1,76-1,67 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 84,5%; tR: 2,44 min. CL/EM: (EN+): 408,3; (EN-): 406,3.

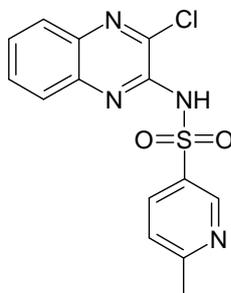
20 **Compuesto intermedio 68: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida (fórmula II)**



Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **F**, el compuesto intermedio **68** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (250,00 mg; 1,26 mmol; 1 eq.) y 6-metoxipiridin-3-sulfonamida (236,39 mg; 1,26 mmol; 1 eq.) en

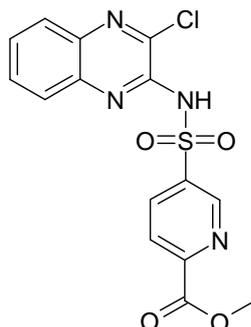
presencia de K_2CO_3 (173,59 mg; 1,26 mmol; 1 eq.) en DMA (3 ml) para obtener 230 mg (52%) del compuesto del título como un polvo. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 8,92 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,43-8,39 (m, 1H), 7,91-7,86 (m, 2H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,02 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 80%; tR: 3,28 min. CL/EM: (EN+): 351,1; (EN-): 349,2.

5 **Compuesto intermedio 69: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-6-metilpiridin-3-sulfonamida (fórmula II)**



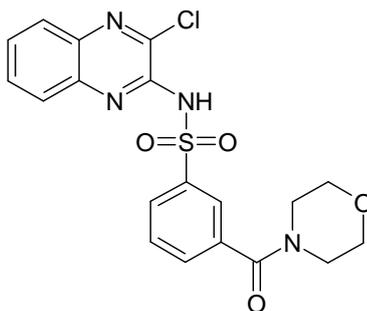
10 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento F, el compuesto intermedio **69** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (500 mg; 2,51 mmol; 1 eq.) y ácido piridina 6-metil-piridin-3 sulfónico (432,59 mg; 2,51 mmol; 1 eq.) en presencia de K_2CO_3 (347,18 mg; 2,51 mmol; 1 eq.) en DMA (5 ml) para obtener 451 mg (54%) del compuesto del título como un polvo rojo. HPLC (máx. absor.) 94%; tR: 2,72 min. CL/EM: (EN+): 335,1; (EN-): 333,1.

Compuesto intermedio 70: 5-[(3-cloroquinoxalin-2-il)amino]sulfonil]piridin-2-carboxilato de metilo (fórmula II)



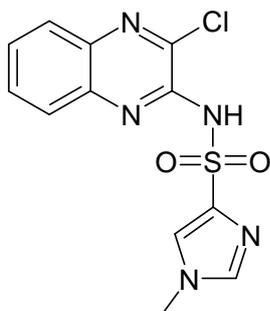
15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento F, el compuesto intermedio **70** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (92,06 mg; 0,46 mmol; 1 eq.) y 5-(aminosulfonil)piridin-2-carboxilato de metilo (100 mg; 0,46 mmol; 1 eq.) en presencia de K_2CO_3 (63,92 mg; 0,46 mmol; 1 eq.) en DMA (1,5 ml) para obtener 112 mg (65%) del compuesto del título como polvo marrón. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 9,30 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 9 y 3 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 3,90 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 83%; tR: 3,22 min. CL/EM: (EN+): 379 y (EN-): 377.

20 **Compuesto intermedio 71: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonyl) bencenosulfonamida (fórmula II)**



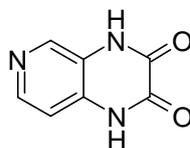
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento F, el compuesto intermedio **71** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (800 mg; 4,02 mmol; 1 eq.) y 3-(morfolin-4-carbonil)-bencenosulfonamida (1086,45 mg; 4,02 mmol; 1 eq.) en presencia de K₂CO₃ (555,48 mg; 4,02 mmol; 1 eq.) en DMA (8 ml) para obtener 1267 mg (73%) del compuesto del título como un sólido amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,22-8,18 (m, 2H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,70-7,63 (m, 3H), 3,63-3,27 (m, 8H). HPLC (máx. absor.) 92%; tR: 3,13 min. CL/EM: (EN+): 433,2; (EN-): 431,2.

Compuesto intermedio 72: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (fórmula II)



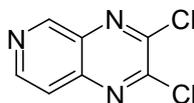
10 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento F, el compuesto intermedio **72** se obtiene a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (500 mg; 2,51 mmol; 1 eq.) y 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (404,9 mg; 2,51 mmol; 1 eq.) en presencia de K₂CO₃ (347,18 mg; 2,51 mmol; 1 eq.) en DMA (5 ml) para obtener 3516 mg (65,5%) del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,15 (s, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,74 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 3,73 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 92%; tR: 2,41 min. CL/EM: (EN+): 324,0; (EN-): 321,9.

Compuesto intermedio 73: 1,4-dihidropirido[3,4-b]pirazin-2,3-diona (fórmula VIII)



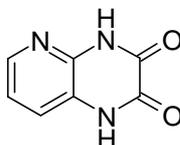
15 A una suspensión de 3,4-diaminopiridina (10 g; 0,068 mol) en HCl acuoso 4 N (100 ml) se añade ácido oxálico (10,4 g; 0,082 mol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se deja enfriar y se filtra el precipitado sólido, se lava con agua y, a continuación, se seca al vacío para obtener 9 g (80%) del compuesto del título como un sólido. HPLC (máx. absor.) 98%. CL/EM: (EN+) 164,3.

20 **Compuesto intermedio 74: 2,3-dicloro-pirido(3,4-b)pirazina (fórmula IV)**



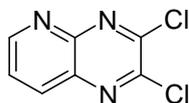
25 A una solución de 1,4-dihidropirido[3,4-b]pirazin-2,3-diona (9 g; 0,055 mol) en POCl₃ (90 ml) se añade Et₃N (6,7 g; 0,066 mol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 20 h bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfría y se detiene con cuidado añadiendo agua con hielo (1 kg) y el producto se extrae con EtOAc (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se evapora a presión reducida para obtener 6 g (54%) del compuesto del título como un sólido. TLC: cloroformo/metanol (9/1): R_f = 0,8, HPLC (máx. absor.) 98%.

Compuesto intermedio 75: 1,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-2,3-diona (fórmula VIII)



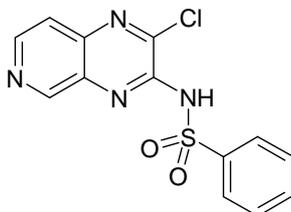
A una suspensión de 2,3-diaminopiridina (20 g; 0,136 mol) en HCl acuoso 4 N (200 ml) se añade ácido oxálico (20,7 g; 0,164 mol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se deja enfriar y se filtra el precipitado sólido, se lava con agua y se seca al vacío para obtener 20 g (89%) del compuesto del título como un sólido. HPLC (máx. absor.) 98%.

5 **Compuesto intermedio 76: 2,3-dicloro-pirido(2,3-b)pirazina (fórmula IV)**



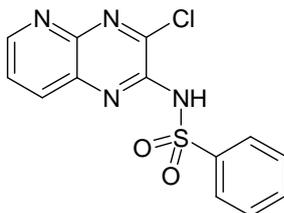
10 A una solución de 1,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-2,3-diona (10 g; 0,0613 mol) en POCl₃ (100 ml) se añade Et₃N (9 g; 0,092 mol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 18 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría y se detiene con cuidado añadiendo agua con hielo (1 kg) y el producto se extrae con EtOAc (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se evapora a presión reducida para obtener 8 g (65%) del compuesto del título como un sólido. TLC: cloroformo/metanol (9/1): R_f = 0,8, HPLC (máx. absor.) 98%.

Compuesto intermedio 77: N-(2-cloropirido[3,4-b]pirazin-3-il)benzenosulfonamida (fórmula II)



15 Se recogen 2,3-dicloro-pirido(3,4-b)pirazina (300 mg; 1,5 mmol; 1 eq.), benzenosulfonamida (235,8 mg; 1,5 mmol; 1 eq.) y K₂CO₃ (207,3 mg; 1,5 mmol; 1 eq.) en DMA anhidro (10 ml) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 días y, a continuación, se añade agua (15 ml). La fase acuosa se lava con EtOAc (4 x 10 ml) y después se liofiliza. El residuo sólido obtenido se extrae con DCM y el solvente se evapora prácticamente a sequedad, a continuación se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de H₂O, TFA al 0,1%/ ACN, TFA al 0,1% para obtener 21,7 mg (5%) del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,42 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,56 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 3H). HPLC (máx. absor.) 95%; tR: 1,71 min. CL/EM: (EN+): 321,0; (EN-): 319,0.

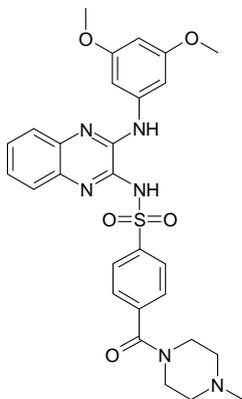
Compuesto intermedio 78: N-(3-cloropirido[2,3-b]pirazin-2-il)benzenosulfonamida (fórmula II)



25 Se recogen 2,3-dicloro-pirido(2,3-b)pirazina (300 mg; 1,5 mmol; 1 eq.), benzenosulfonamida (235,8 mg; 1,5 mmol; 1 eq.) y K₂CO₃ (207,3 mg; 1,5 mmol; 1 eq.) en DMA anhidro (10 ml) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 7 días. El solvente se evapora y el residuo obtenido se purifica mediante HPLC preparativa usando un gradiente de H₂O, TFA al 0,1%/ ACN, TFA al 0,1% para obtener 82,1 mg (17%) del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,67 (dd, J = 5,7, 1,5 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,0 Hz, 1,8 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 7,9, 5,7 Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 94%; tR: 1,96 min. CL/EM: (EN+): 321,0; (EN-): 319,0.

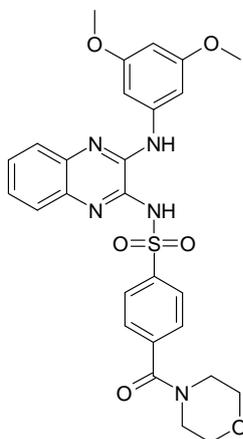
30

Procedimiento G

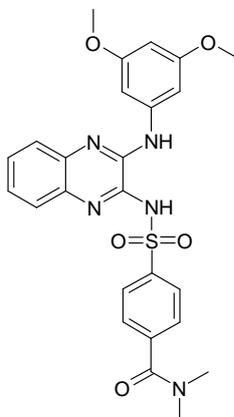
Compuesto intermedio 79: N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (fórmula I)

- 5 Se recogen ácido 4-[[3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]benzoico (162 mg; 0,34 mmol; 1 eq.), EDC-HCl (71,10 mg; 0,37 mmol; 1,10 eq.) y HOBT (50,11 mg; 0,37 mmol; 1,10 eq.) en DCM (6 ml) y, a continuación, se añaden DIEA (84,89 µl; 0,51 mmol; 1,50 eq.) y 1-metilpiperazina (37,52 µl; 0,34 mmol; 1 eq.). La mezcla se agita a t.a. durante 5 h. La solución se lava sucesivamente con una solución saturada de NaHCO₃, NH₄Cl y NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra prácticamente a sequedad para obtener 171 mg (90%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,06 (sa, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,31 (da, 2H), 7,21-7,14 (m, 2H), 6,15 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 6H), 3,65-3,35 (m, 4H), 3,10-2,85 (m, 4H), 2,63 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 97,1%; tR: 3,55 min. CL/EM: (EN+): 563,4; (EN-): 561,2.

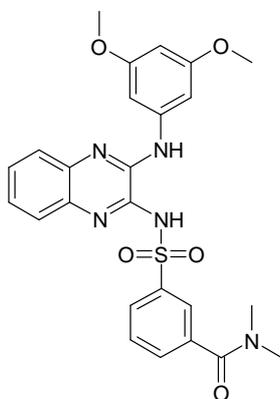
- 15 **Compuesto intermedio 80: N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-(morfolin-4-ilcarbonil)-bencenosulfonamida (fórmula I)**



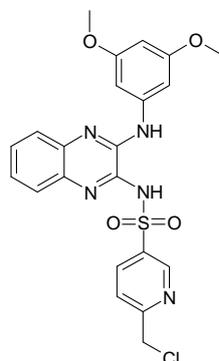
- 20 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento G, el ejemplo 80 se obtiene a partir de ácido 4-[[3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]benzoico (160 mg; 0,33 mmol; 1 eq.), EDC-HCl (70,22 mg; 0,37 mmol; 1,10 eq.), HOBT (49,49 mg; 0,37 mmol; 1,10 eq.), DIEA (83,84 µl; 0,5 mmol; 1,50 eq.) y morfolina (29,01 µl; 0,33 mmol; 1 eq.) en DCM (6 ml) para obtener el compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor como HCl en MeOH permite obtener 165 mg (90%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,34 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,90 (sa, 1H), 7,61-7,55 (m, 3H), 7,40-7,34 (m, 4H), 6,23 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,62-3,27 (m, 8H). HPLC (máx. absor.) 98,4%; tR: 4,19 min. CL/EM: (EN+): 550,2; (EN-): 548,8.

Compuesto intermedio 81: 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]-N,N-dimetilbenzamida (fórmula I)

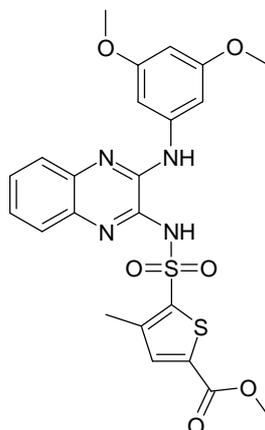
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **G**, el ejemplo **81** se obtiene a partir de ácido 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]benzoico (166 mg; 0,35 mmol; 1 eq.), EDC-HCl (72,85 mg; 0,38 mmol; 1,1 eq.), HOBT (51,35 mg; 0,38 mmol; 1,1 eq.), DIEA (86,98 µl; 0,52 mmol; 1,50 eq.) y dimetilamina (172,74 µl; 2 M; 0,35 mmol; 1 eq.) en DCM (6 ml) para obtener 155 mg (88%) del compuesto del título como precursor (polvo amarillo). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,36 (sa, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,90 (sa, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 4H), 6,22 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 6H), 2,97 (s, 3H), 2,86 (s, 3H).
 10 HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 4,38 min. CL/EM: (EN+): 508,1; (EN-): 506,1.

Compuesto intermedio 82: 3-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]-N,N-dimetilbenzamida (fórmula I)

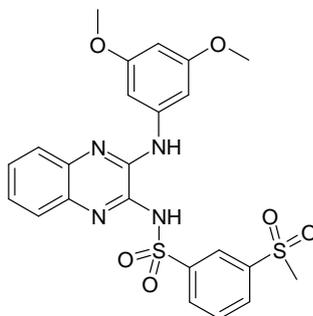
15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **G**, el ejemplo **82** se obtiene a partir de ácido 3-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]benzoico (110 mg; 0,23 mmol; 1 eq.), EDC-HCl (48,28 mg; 0,25 mmol; 1,1 eq.), HOBT (34,03 mg; 0,25 mmol; 1,1 eq.), DIEA (57,64 µl; 0,34 mmol; 1,5 eq.) y dimetilamina (114,46 µl; 2 M; 0,23 mmol; 1 eq.) en DCM (4,5 ml) para obtener 102 mg (88%) del compuesto del título como precursor (polvo amarillo). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,34 (sa, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,17-8,12 (m, 2H), 7,90 (sa, 1H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 4H), 6,22 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 6H), 2,97 (s, 3H), 2,87 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 4,34 min. CL/EM: (EN+): 508,3; (EN-): 506,1.
 20

Compuesto intermedio 83: 6-(clorometil)-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}piridin-3-sulfonamida (fórmula I)

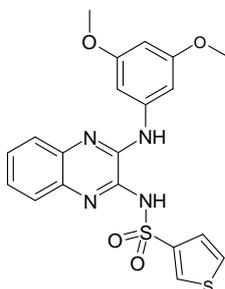
- 5 Se disuelve N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-(hidroximetil)piridin-3-sulfonamida (90 mg; 0,19 mmol; 1 eq.) en CHCl_3 (10 ml) a t.a. Se añade cloruro de tionilo (0,05 ml; 0,39 mmol; 2 eq.) y la mezcla de reacción se agita durante 1 h 30 min. Se añade agua y NaHCO_3 acuoso y el producto se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se evapora a presión reducida para obtener 100 mg (108%) del compuesto del título como un polvo. Este se usó como tal en el siguiente paso. HPLC (máx. absor.) 35%; tR: 4,78 min. CL/EM: (EN+): 486,22; (EN-): 484,22.

10 Compuesto intermedio 84: 5-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]-4-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (fórmula I)

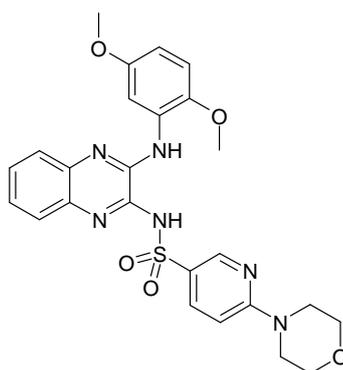
- 15 Se recogen 5-[(3-cloroquinoxalin-2-il)amino]sulfonil]-4-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (100 mg; 0,25 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (42,35 mg; 0,28 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (2 ml) y la suspensión resultante se calienta hasta 170 °C durante 6 min con alta absorción en el microondas. El precipitado formado se recoge por filtración y se lava con EtOH y después se seca al vacío a 40 °C durante 1 día. El sólido se lava con EtOH caliente y, a continuación, con THF para obtener, después de dejar enfriar a 4 °C, 103,6 mg (80%) del compuesto del título como un polvo. RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 12,64 (sa, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,89 (sa, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,46-7,34 (m, 2H), 7,32 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 6,26 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 2,48 (s, 3H).
 20 HPLC (máx. absor.) 95%; tR: 4,93 min. CL/EM: (EN+): 515,2; (EN-): 512,9.

Procedimiento H**Ejemplo 1: N-[3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-3-metanosulfonil-bencenosulfonamida (1) (esquema 5)**

- 5 Se disuelven N-(3,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina (50 mg; 0,17 mmol) y cloruro de 3-(metilsulfonil)-bencenosulfonilo (64 mg; 0,26 mmol; disponible en el mercado en Matrix) en una mezcla 1:1 de piridina y 1,2-diclorobenceno (0,4 ml) y la mezcla de reacción se calienta a 100 °C en el microondas durante 20 min. Cuando se confirma mediante TLC el consumo total de la materia prima, la mezcla de reacción se enfría hasta t.a. El precipitado se filtra y purifica mediante cromatografía en columna, usando como eluyente CHCl₃:MeOH, para obtener 18 mg (21%) del compuesto del título como un sólido marrón claro. HPLC (máx. absor.) 84%, tR: 4,2 min. CL/EM: (EN+): 515.

Ejemplo 2: N-[3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il]tíofen-3-sulfonamida (2) (esquema 5)

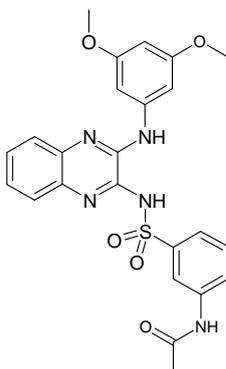
- 15 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento H, se obtiene el ejemplo 2 a partir de (3,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y cloruro de tíofen-3-sulfonilo (disponible en el mercado en ABCR) en una mezcla 1:2 de piridina:diclorobenceno (sólido amarillo, 8 mg, 11%). HPLC (máx. absor.) 94%, tR: 4,51 min. CL/EM: (EN+): 443.

Ejemplo 3: N-[3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il]-6-morfolin-4-ilpiridin-3-sulfonamida (3) (esquema 5)

5 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **H**, se obtiene el ejemplo **3** a partir de N-(2,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina (65 mg; 0,22 mmol; 1 eq.) y cloruro de 6-morfolin-4-sulfonilo (86,4 mg; 0,33 mmol; 1,5 eq., disponible en el mercado en ASDI) en una mezcla 1:2 de piridina:diclorobenceno para obtener 12,2 mg (11%) del compuesto del título como un sólido marrón. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,40-12,20 (sa, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,75-8,65 (m, 1H), 8,58-8,45 (m, 1H), 8,15-7,83 (m, 2H), 7,70-7,50 (m, 1H), 7,45-7,25 (m, 2H), 7,10-6,75 (m, 2H), 6,68-6,5 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,70-3,54 (m, 8H). HPLC (máx. absor.) 95%; tR: 4,36 min. CL/EM: (EN+): 523,3; (EN-): 521,3.

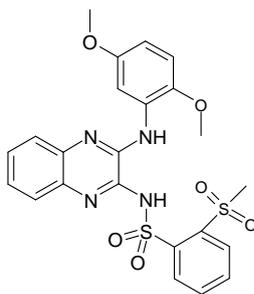
Procedimiento I

10 **Ejemplo 4: N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}amino)sulfonil] fenil}acetamida (4) (esquema 5)**



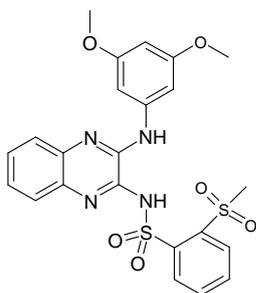
15 Se disuelven N-(3,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina (50 mg; 0,168 mmol), cloruro de 3-acetilaminobencenosulfonilo (59 mg; 0,5 mmol; disponible en el mercado en INTERCHIM) en una mezcla 1:2 de piridina:diclorobenceno (0,3 ml) y la mezcla de reacción se calienta a 150 °C durante toda la noche en un agitador orbital. Cuando se confirma mediante TLC el consumo total de la materia prima, la mezcla de reacción se enfría hasta t.a. El precipitado formado se filtra y purifica mediante cromatografía en columna, usando como eluyente éter de petróleo: EtOAc, para obtener 20 mg (24%) del compuesto del título como un sólido amarillo. HPLC (máx. absor.) al 89%, tR: 4,08 min. CL/EM: (EN+): 494.

20 **Ejemplo 5: N-{2-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-2-(metilsulfonil) bencenosulfonamida (5) (esquema 5)**



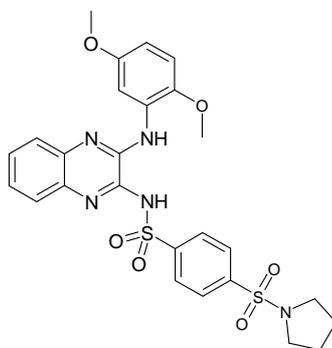
25 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **I**, se obtiene el ejemplo **5** a partir de N-(2,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y cloruro de 2-(metilsulfonil)bencenosulfonilo (disponible en el mercado en Acros) en una mezcla 1:2 de piridina:diclorobenceno (sólido amarillo oscuro, 10 mg, 14%). HPLC (máx. absor.) 96%, tR: 4,48 min. CL/EM: (EN+): 515.

Ejemplo 6: N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-2-(metilsulfonil) bencenosulfonamida (6) (esquema 5)



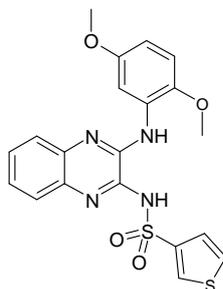
Seguendo el protocolo general indicado en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 6 a partir de N-(3,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y cloruro de 2-(metilsulfonyl)benzenosulfonilo en piridina (sólido amarillo, 20 mg, 24%). HPLC (máx. absor.) 89%, tR: 4,47 min. CL/EM: (EN+): 515.

5 **Ejemplo 8: N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-(pirrolidin-1-ilsulfonyl)benzenosulfonamida (8) (esquema 5)**



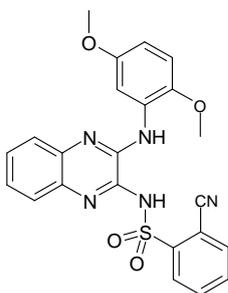
10 Seguendo el protocolo general indicado en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 8 a partir de N-(2,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y cloruro de 4-(pirrolidin-1-ilsulfonyl)benzenosulfonilo (disponible en el mercado en Acros) en una mezcla 1:2 de piridina:diclorobenceno (sólido marrón oscuro, 18 mg, 19%). HPLC (máx. absor.) 94%, tR: 4,73 min. CL/EM: (EN+): 570.

Ejemplo 9: N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}tíofen-3-sulfonamida (9) (esquema 5)



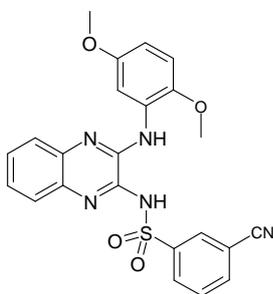
15 Seguendo el protocolo general indicado en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 9 a partir de N-(2,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y cloruro de tíofen-3-sulfonyl en una mezcla 1:2 de piridina:diclorobenceno (sólido amarillo, 15 mg, 20%). HPLC (máx. absor.) 98%, tR: 4,64 min. CL/EM: (EN+): 443.

Ejemplo 10: 2-ciano-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}benzenosulfonamida (10) (esquema 5)



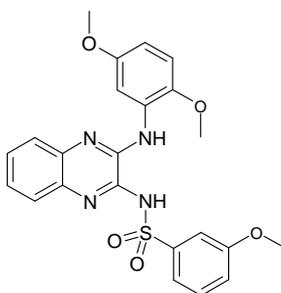
Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 10 a partir de N-(2,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y cloruro de 2-cianobencenosulfonilo en una mezcla 1:2 de piridina:diclorobenceno (sólido amarillo, 15 mg, 19%). HPLC (máx. absor.) 95%, tR: 4,56 min. CL/EM: (EN+): 462,2.

5 **Ejemplo 11: 3-ciano-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}benceno sulfonamida (11) (esquema 5)**



Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 11 a partir de N-(2,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y cloruro de 3-cianobencenosulfonilo en una mezcla 1:2 de piridina:diclorobenceno (sólido marrón, 20 mg, 26%). HPLC (máx. absor.) 93%, tR: 4,65 min. CL/EM: (EN+): 462,2.

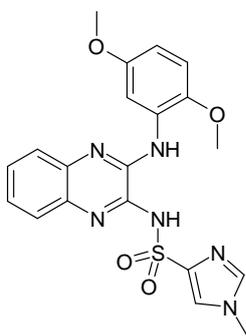
10 **Ejemplo 12: N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-metoxibencenosulfonamida (12) (esquema 5)**



Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 12 a partir de N-(2,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo en una mezcla 1:2 de piridina:diclorobenceno (sólido marrón, 20 mg, 25%). HPLC (máx. absor.) 88%, tR: 4,84 min. CL/EM: (EN+): 467,1.

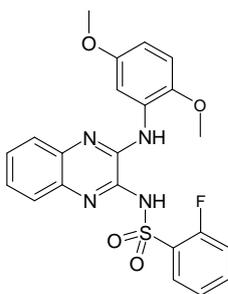
15 **Procedimiento J**

Ejemplo 13: N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (13) (esquema 5)



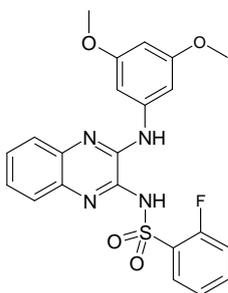
5 Se disuelven N-(2,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina (50 mg; 0,17 mmol) y cloruro de 1-metilimidazol-4-sulfonilo (91,4 mg; 0,51 mmol; disponible en el mercado en Acros) en piridina (0,3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante toda la noche. Cuando se confirma mediante TLC el consumo total de N-(2,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina, el producto se extrae con CHCl_3 . La capa orgánica se lava con agua, con HCl 1,5 N y salmuera y, a continuación se seca sobre Na_2SO_4 . El solvente se elimina a presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante recristalización a partir de MeOH para obtener 47 mg (64%) del compuesto del título como un sólido amarillo. HPLC (máx. absor.) 95%, tR: 3,91 min. CL/EM: (EN+): 441,2.

Ejemplo 14: N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-2-fluorobencenosulfonamida (14) (esquema 5)



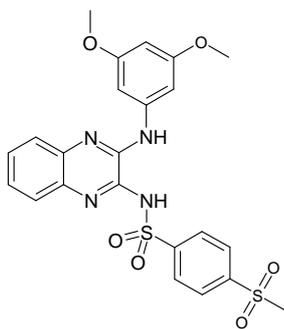
10 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento J, se obtiene el ejemplo 14 a partir de N-(2,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo en piridina (sólido marrón claro, 18,3 mg, 30%). HPLC (máx. absor.) 91%, tR: 4,79 min. CL/EM: (EN+): 455,5.

Ejemplo 15: N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-2-fluorobenceno sulfonamida (15) (esquema 5)



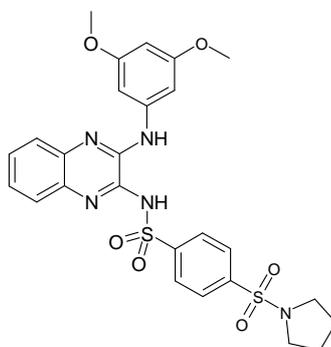
15 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento J, se obtiene el ejemplo 15 a partir de N-(3,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo en piridina (sólido marrón claro, 20 mg, 30%). HPLC (máx. absor.) 98%, tR: 4,65 min. CL/EM: (EN+): 455,2.

20 **Ejemplo 16: N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-(metilsulfonil) bencenosulfonamida (16) (esquema 5)**



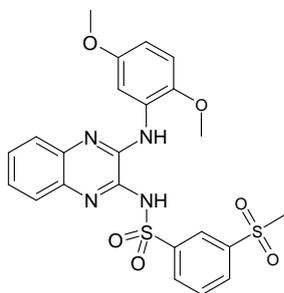
Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **J**, se obtiene el ejemplo **16** a partir de N-(3,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y cloruro de 4-(metilsulfonyl)benzenosulfonilo en piridina (sólido amarillo, 5 mg, 9%). HPLC (máx. absor.) 98%, tR: 6,21 min. CL/EM: (EN+): 515.

5 **Ejemplo 17: N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-(pirrolidin-1-il sulfonil)benzenosulfonamida (17) (esquema 5)**



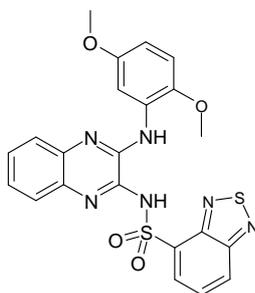
10 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **J**, se obtiene el ejemplo **17** a partir de N-(3,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y cloruro de 4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzenosulfonilo en piridina (sólido amarillo, 32 mg, 33%). HPLC (máx. absor.) 89%, tR: 4,6 min. CL/EM: (EN+): 570.

Ejemplo 18: N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-(metilsulfonyl) benzenosulfonamida (18) (esquema 5)



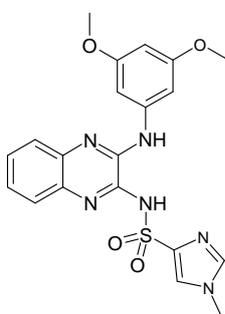
15 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **J**, se obtiene el ejemplo **18** a partir de N-(2,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y cloruro de 3-(metilsulfonyl)benzenosulfonilo en piridina (sólido amarillo oscuro, 27 mg, 31%). HPLC (máx. absor.) 94%, tR: 4,31 min. CL/EM: (EN+): 515.

Ejemplo 19: N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfonamida (19) (esquema 5)



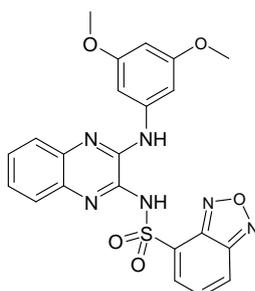
Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **J**, se obtiene el ejemplo **19** a partir de N-(2,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y cloruro de 2,1,3-benzotiazol-4-sulfonilo (disponible en el mercado en ACROS) en piridina (sólido amarillo, 40 mg, 48%). HPLC (máx. absor.) 89%, tR: 4,79 min. CL/EM: (EN+): 495,1.

5 **Ejemplo 20: N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (20) (esquema 5)**



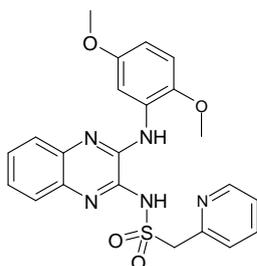
10 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **J**, se obtiene el ejemplo **20** a partir de N-(3,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo en piridina (sólido amarillo, 53 mg, 67%). HPLC (máx. absor.) 99%, tR: 3,81 min. CL/EM: (EN+): 441,2.

Ejemplo 21: N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonamida (21) (esquema 5)



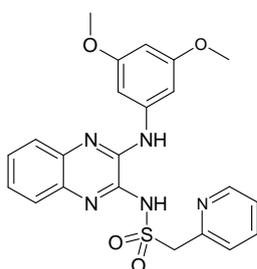
15 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **J**, se obtiene el ejemplo **21** a partir de N-(3,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y cloruro de 2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonilo (disponible en el mercado en ACROS) en piridina (sólido amarillo, 20 mg, 25%). HPLC (máx. absor.) 90%, tR: 4,57 min. CL/EM: (EN+): 479.

Ejemplo 22: N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1-piridin-2-ilmetanosulfonamida (22) (esquema 5)



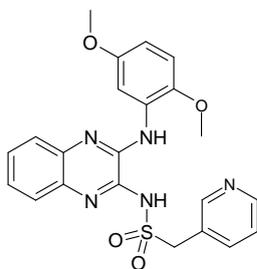
Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **J**, se obtiene el ejemplo **22** a partir de N-(2,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y cloruro de piridin-2-ilmetanosulfonilo triflato (disponible en el mercado en ARRAY) en piridina (sólido amarillo, 11 mg, 14%). HPLC (máx. absor.) 94%, tR: 3,85 min. CL/EM: (EN+): 452.

5 **Ejemplo 23: N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1-piridin-2-ilmetanosulfonamida (23) (esquema 5)**



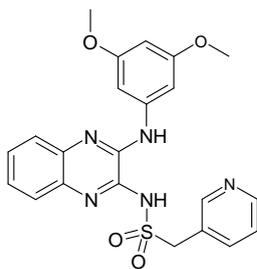
Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **J**, se obtiene el ejemplo **23** a partir de N-(3,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y cloruro de piridin-2-ilmetanosulfonilo triflato (disponible en el mercado en ARRAY) en piridina (sólido amarillo, 10 mg, 13%). HPLC (máx. absor.) 94%, tR: 3,75 min. CL/EM: (EN+): 452.

10 **Ejemplo 24: N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1-piridin-3-ilmetanosulfonamida (24) (esquema 5)**



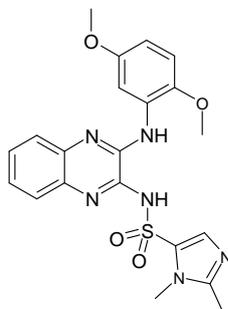
Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **J**, se obtiene el ejemplo **24** a partir de N-(2,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y cloruro de piridin-3-ilmetanosulfonilo triflato (disponible en el mercado en ARRAY) en piridina (sólido amarillo, 30 mg, 39%). HPLC (máx. absor.) 97%, tR: 3,57 min. CL/EM: (EN+): 452.

15 **Ejemplo 25: N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1-piridin-3-ilmetanosulfonamida (25) (esquema 5)**



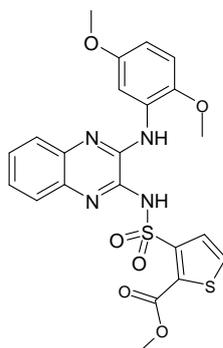
Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **J**, se obtiene el ejemplo **25** a partir de N-(3,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y cloruro de piridin-3-ilmetanosulfonilo triflato (disponible en el mercado en ARRAY) en piridina (sólido amarillo, 30 mg, 20%). HPLC (máx. absor.) 96%, tR: 3,49 min. CL/EM: (EN+): 452,5.

5 **Ejemplo 26: N-({3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}amino)sulfonil}imidazol-5-sulfonamida (26) (esquema 5)**



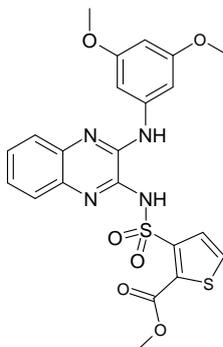
Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **J**, se obtiene el ejemplo **26** a partir de N-(2,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y cloruro de 1,2-dimetil-1-H-imidazol-5-sulfonilo (disponible en el mercado en Apollo) en piridina (sólido amarillo, 10 mg, 13%). HPLC (máx. absor.) 95%, tR: 3,77 min. CL/EM: (EN+): 455,2.

10 **Ejemplo 27: 3-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil}tiofen-2-carboxilato de metilo (27) (esquema 5)**



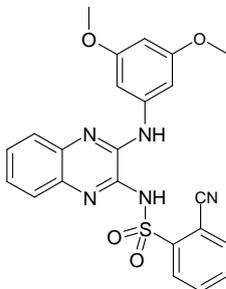
15 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **J**, se obtiene el ejemplo **27** a partir de N-(2,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y 3-(clorosulfonil)tiofen-2-carboxilato de metilo en piridina (sólido amarillo, 20 mg, 24%). HPLC (máx. absor.) 94%, tR: 4,72 min. CL/EM: (EN+): 501.

Ejemplo 28: 3-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil}tiofen-2-carboxilato de metilo (28) (esquema 5)



Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **J**, se obtiene el ejemplo **28** a partir de N-(3,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y 3-(clorosulfonyl)tiofen-2-carboxilato de metilo en piridina (sólido amarillo, 7 mg, 8%). HPLC (máx. absor.) 91%, tR: 4,61 min. CL/EM: (EN+): 501,5.

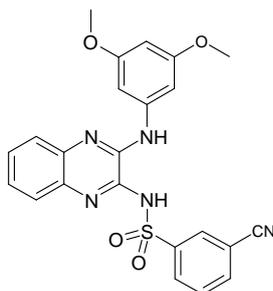
Ejemplo 31: 2-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (31) (esquema 5)



5

Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **J**, se obtiene el ejemplo **31** a partir de N-(3,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y cloruro de 2-cianobencenosulfonilo en piridina (sólido amarillo, 10 mg, 13%). HPLC (máx. absor.) 94%, tR: 4,5 min. CL/EM: (EN+): 462,2.

Ejemplo 32: 3-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (32) (esquema 5)

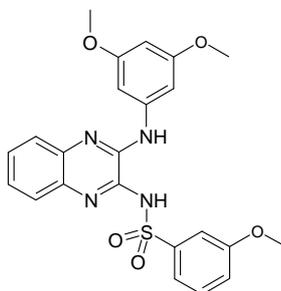


10

Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **J**, se obtiene el ejemplo **32** a partir de N-(3,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y cloruro de 3-cianobencenosulfonilo en piridina (sólido amarillo, 15 mg, 19%). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,45 (sa, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,63 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,39 (td, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 8,11 (td, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (da, J = 6,7 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,35 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,24 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 6H); HPLC (máx. absor.) 86%, tR: 4,5 min. CL/EM: (EN+): 462,5.

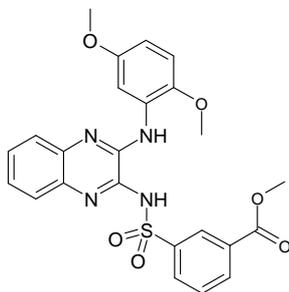
15

Ejemplo 33: N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-metoxibenceno sulfonamida (33) (esquema 5)

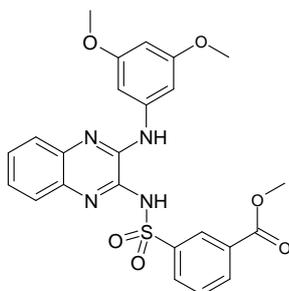


Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **J**, se obtiene el ejemplo **33** a partir de N-(3,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo en piridina (sólido amarillo oscuro, 10 mg, 13%). HPLC (máx. absor.) 92%, tR: 4,71 min. CL/EM: (EN+): 467,1.

20

Ejemplo 34: 3-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl]benzoato de metilo (34) (esquema 5)

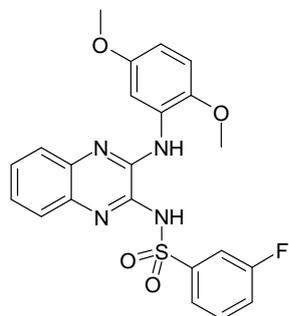
5 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **J**, se obtiene el ejemplo **34** a partir de N-(2,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y 3-(clorosulfonyl)benzoato de metilo en piridina (sólido marrón, 8 mg, 27%). HPLC (máx. absor.) 90%, tR: 4,79 min. CL/EM: (EN+): 495,1.

Ejemplo 35: 3-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl]benzoato de metilo (35) (esquema 5)

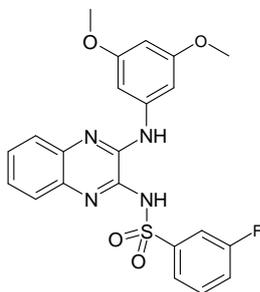
10 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **J**, se obtiene el ejemplo **35** a partir de N-(3,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina y 3-(clorosulfonyl)benzoato de metilo en piridina (sólido amarillo, 5 mg, 17%). HPLC (máx. absor.) 99%, tR: 4,65 min. CL/EM: (EN+): 495,1.

Procedimiento K**Ejemplo 36: N-[3-(2,5-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-3-fluorobenceno sulfonamida (36) (esquema 1)**

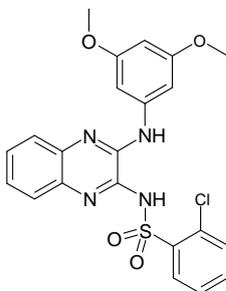
15



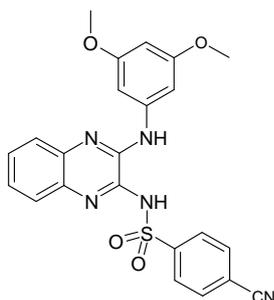
20 Se recogen N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-fluorobencenosulfonamida (125 mg; 0,4 mmol) y 2,5-dimetoxianilina (170,4 mg; 1,1 mmol) en 0,5 ml de EtOH y la suspensión resultante se agita a 100 °C en un agitador orbital durante toda la noche. El precipitado obtenido se filtra y lava con EtOH y luego con éter para obtener el compuesto del título como un sólido verde oscuro (163 mg, 97%). HPLC (máx. absor.) 96%, tR: 4,88 min. CL/EM: (EN+): 455,2.

Ejemplo 37: N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-fluorobenceno sulfonamida (37) (esquema 1)

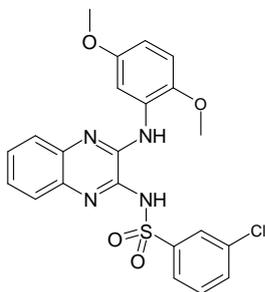
5 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **K**, se obtiene el ejemplo **37** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-fluorobencenosulfonamida y 3,5-dimetoxianilina en EtOH (sólido amarillo, 105 mg, 90%). HPLC (máx. absor.) 96%, tR: 4,71 min. CL/EM: (EN+): 455,2.

Ejemplo 38: 2-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}benceno sulfonamida (38) (esquema 1)

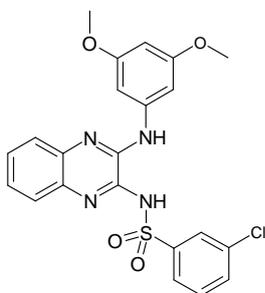
10 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **K**, se obtiene el ejemplo **38** a partir de 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida y 3,5-dimetoxianilina en EtOH (sólido amarillo, 52 mg, 78%). HPLC (máx. absor.) 93%, tR: 4,82 min. CL/EM: (EN+): 471.

Ejemplo 39: 4-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (39) (esquema 1)

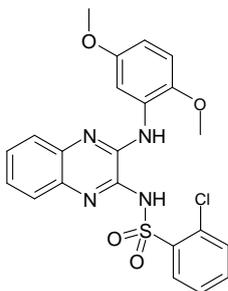
15 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **K**, se obtiene el ejemplo **39** a partir de 4-ciano-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida y 3,5-dimetoxianilina en EtOH (sólido amarillo, 22 mg, 50%). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,44 (sa, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,95-7,80 (m, 1H), 7,62-7,50 (m, 1H), 7,45-7,25 (m, 4H), 6,23 (s, 1H), 3,75 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 87%, tR: 4,45 min. CL/EM: (EN+): 462,5.

Ejemplo 40: 3-cloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (40) (esquema 1)

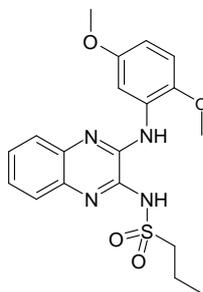
5 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **K**, se obtiene el ejemplo **40** a partir de 3-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida y 2,5-dimetoxianilina en EtOH (sólido negro verdoso, 66 mg, 83%). HPLC (máx. absor.) 97%, tR: 5,1 min. CL/EM: (EN+): 471,5.

Ejemplo 41: 3-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (41) (esquema 1)

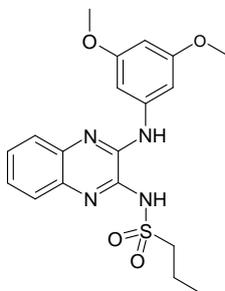
10 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **K**, se obtiene el ejemplo **41** a partir de 3-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida y 3,5-dimetoxianilina en EtOH (sólido amarillo, 66 mg, 83%). HPLC (máx. absor.) 99%, tR: 4,89 min. CL/EM: (EN+): 471,5.

Ejemplo 42: 2-cloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}benzeno sulfonamida (42)

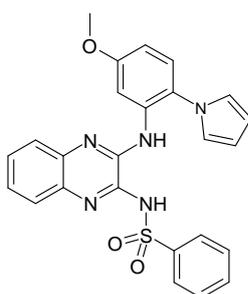
15 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **K**, se obtiene el ejemplo **42** a partir de 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida y 3,5-dimetoxianilina en EtOH (sólido negro verdoso, 50 mg, 98%). HPLC (máx. absor.) 94%, tR: 4,94 min. CL/EM: (EN+): 471,5.

Ejemplo 43: N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (43) (esquema 1)

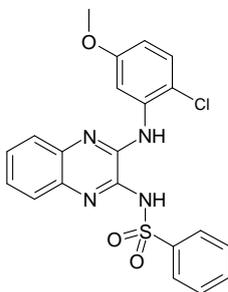
5 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **K**, se obtiene el ejemplo **43** a partir de N-(3-cloro-quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida y 2,5-dimetoxianilina en EtOH (sólido verde claro, 12 mg, 40%). HPLC (máx. absor.) 97%, tR: 4,62 min. CL/EM: (EN+): 403,5.

Ejemplo 44: N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (44) (esquema 1)

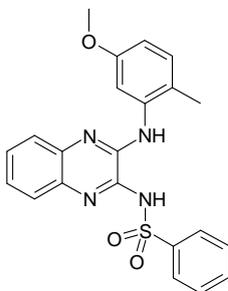
10 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **K**, se obtiene el ejemplo **44** a partir de N-(3-cloro-quinoxalin-2-il)propano-1- y 3,5-dimetoxianilina en EtOH (sólido amarillo, 15 mg, 43%). HPLC (máx. absor.) 98%, tR: 4,47 min. CL/EM: (EN+): 403,5.

Ejemplo 45: N-(3-{[5-metoxi-2-(1H-pirrol-1-il)fenil]amino}quinoxalin-2-il) bencenosulfonamida (45) (esquema 1)

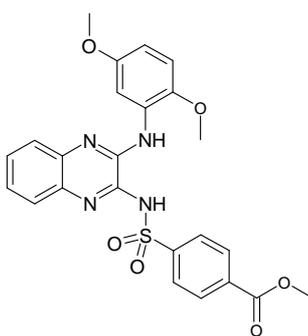
15 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **K**, se obtiene el ejemplo **45** a partir de N-(3-cloro-quinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida y 5-metoxi-2-(1H-pirrol-1-il)anilina (disponible en el mercado en Bionet) en EtOH (sólido amarillo, 25 mg, 34%). HPLC (máx. absor.) 99%, tR: 5,11 min. CL/EM: (EN+): 472.

Ejemplo 46: N-{3-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (46) (esquema 1)

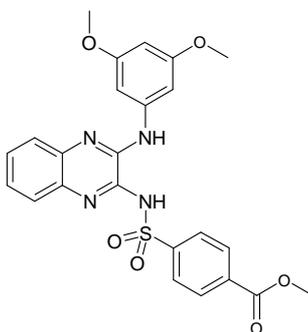
5 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **K**, se obtiene el ejemplo **46** a partir de N-(3-cloro-quinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida y 2-cloro-5-metoxianilina (disponible en el mercado en Pflatz Bauer) en EtOH (sólido verde claro, 10 mg, 10%). HPLC (máx. absor.) 100%, tR: 5,09 min. CL/EM: (EN+): 441,2.

Ejemplo 47: N-{3-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (47) (esquema 1)

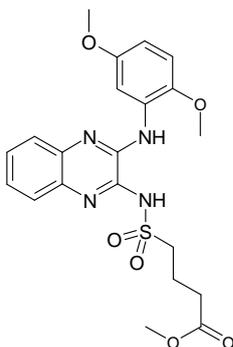
10 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **K**, se obtiene el ejemplo **47** a partir de N-(3-cloro-quinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida y 5-metoxi-2-metilfenilamina en EtOH (sólido amarillo, 35 mg, 53%). HPLC (máx. absor.) 99%, tR: 12,2 min. CL/EM: (EN+): 421.

Ejemplo 48: 4-[[{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}amino]sulfonyl]benzoato de metilo (48) (esquema 1)

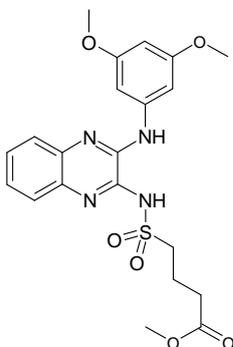
15 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **K**, se obtiene el ejemplo **48** a partir de 4-[[{3-cloro-quinoxalin-2-il}amino]sulfonyl]benzoato de metilo y 2,5-dimetoxianilina en EtOH (sólido negro verdoso, 57 mg, 60%). HPLC (máx. absor.) 96%, tR: 4,8 min. CL/EM: (EN+): 495,5.

Ejemplo 49: 4-[[3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]benzoato de metilo (49) (esquema 1)

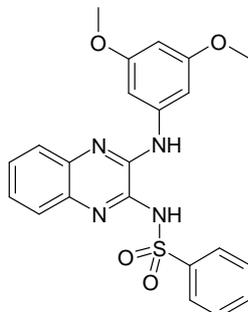
5 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **K**, se obtiene el ejemplo **49** a partir de 4-[[3-(3-cloroquinoxalin-2-il)amino]sulfonil]benzoato de metilo y 3,5-dimetoxianilina en EtOH (sólido amarillo, 8 mg, 35%). HPLC (máx. absor.) 89%, tR: 4,64 min. CL/EM: (EN+): 495,5.

Ejemplo 50: 4-[[3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]butanoato de metilo (50) (esquema 1)

10 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **K**, se obtiene el ejemplo **50** a partir de 4-[[3-(3-cloroquinoxalin-2-il)amino]sulfonil]butanoato de metilo y 2,5-dimetoxianilina en EtOH (sólido negro verdoso, 10 mg, 45%). HPLC (máx. absor.) 98%, tR: 4,32 min. CL/EM: (EN+): 460,5.

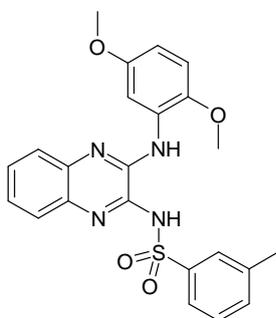
Ejemplo 51: 4-[[3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]butanoato de metilo (51) (esquema 1)

15 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **K**, se obtiene el ejemplo **51** a partir de 4-[[3-(3-cloroquinoxalin-2-il)amino]sulfonil]butanoato de metilo y 3,5-dimetoxianilina en EtOH (sólido amarillo, 10 mg, 23%). HPLC (máx. absor.) 94%, tR: 4,2 min. CL/EM: (EN+): 460,5.

Procedimiento L**Ejemplo 52: sal de potasio de N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (52) (esquema 1)**

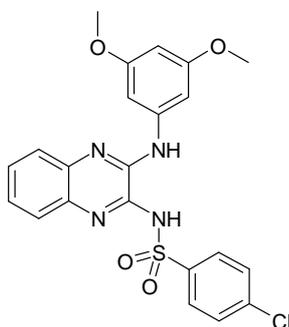
- 5 Se recogen N-(3-cloro-2-quinoxalinil)bencenosulfonamida (500 mg; 1,6 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (263,5 mg; 1,7 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (7 ml) y la suspensión resultante se calienta hasta 170 °C durante 6 min con alta absorción en el microondas. El precipitado formado se recoge por filtración y se lava con EtOH y después se seca al vacío a 40 °C durante 1 día. El sólido se lava con EtOH caliente y, a continuación, con THF para obtener, después de dejar enfriar a 4 °C, 397 mg (58%) del compuesto del título como precursor. El precursor (397 mg; 0,9 mmol; 1 eq.) se resuspende en agua (8 ml), a continuación se añade hidróxido de potasio (0,18 ml; 0,5 M; 0,9 mmol; 1 eq.) y la mezcla se liofiliza para obtener 453 mg (100%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 4H), 7,30 (sa, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,16-7,06 (m, 2H), 6,12 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 97%; tR: 4,61 min. CL/EM: (EN+): 437,3; (EN-): 435,3.

- 15 **Ejemplo 53: sal de potasio de N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-metilbencenosulfonamida (53) (esquema 1)**

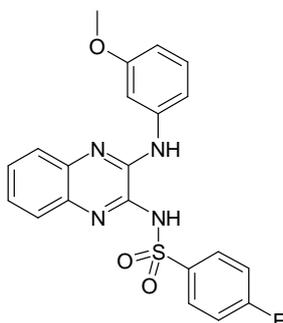


- 20 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo 53 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-metilbencenosulfonamida (100 mg; 0,3 mmol; 1 eq.) y 2,5-dimetoxianilina (50,5 mg; 0,33 mmol; 1,10 eq.) en EtOH (2 ml) para obtener 108 mg (80%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (97,4 mg; 0,2 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (432 µl; 0,5 M; 0,2 mmol; 1 eq.) permite obtener 106,5 mg (100%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,25 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,24-7,10 (m, 3H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 9,1, 3,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 4,74 min. CL/EM: (EN+): 451,4; (EN-): 449,2.

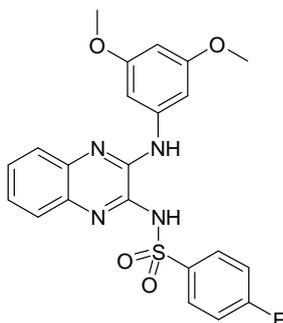
25

Ejemplo 54: sal de potasio de 4-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (54) (esquema 1)

5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo 54 a partir de 4-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (200 mg; 0,56 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (95,1 mg; 0,62 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (3 ml) para obtener 179 mg (67,3%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (179 mg; 0,4 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (760,2 μ l; 0,5 M; 0,4 mmol; 1 eq.) permite obtener 184 mg (95%) del compuesto del título como un polvo beis. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,04-8,01 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 3H), 7,31-7,25 (m, 3H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,13 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,77 (s, 6H).
 10 HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 4,77 min. CL/EM: (EN+): 471,3; (EN-): 469,3.

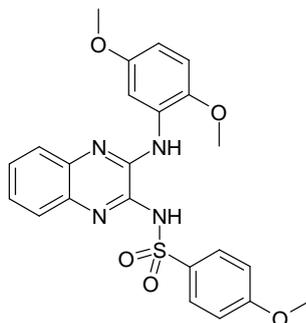
Ejemplo 55: sal de potasio de 4-fluoro-N-{3-[(3-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (55) (esquema 1)

15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo 55 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-fluorobencenosulfonamida (170 mg; 0,5 mmol; 1 eq.) y m-anisidina (62 μ l; 0,55 mmol; 1,10 eq.) en EtOH (3 ml) para obtener 149 mg (70%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (140 mg; 0,3 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (659,7 μ l; 0,5 M; 0,3 mmol; 1 eq.) permite obtener 149 mg (98%) del compuesto del título como un sólido naranja. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,77 (s, 1H), 8,11-8,06 (m, 2H), 7,84-7,83 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,29-7,04 (m, 6H), 6,55 (dd, $J = 1,9, 7,9$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 100%; tR: 4,51 min. CL/EM: (EN+): 425,3; (EN-): 423,3.
 20

Ejemplo 56: sal de potasio de N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-fluorobencenosulfonamida (56) (esquema 1)

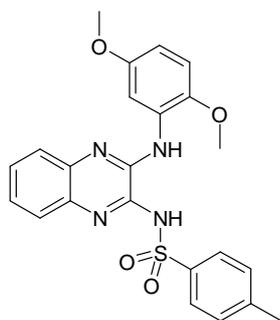
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **L**, se obtiene el ejemplo **56** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-fluorobenzenosulfonamida (170 mg; 0,5 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (84,8 mg; 0,55 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (3 ml) para obtener 157 mg (69%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (145 mg; 0,32 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (638,1 µl; 0,5 M; 0,32 mmol; 1 eq.) permite obtener 161 mg (100%) del compuesto del título de color marrón claro. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,10-8,06 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,31-7,08 (m, 7H), 6,13-6,12 (m, 1H), 3,77 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 97%; tR: 4,54 min. CL/EM: (EN+): 455,3; (EN-): 453,2.

Ejemplo 57: sal de potasio de N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-metoxibenzenosulfonamida (57) (esquema 1)

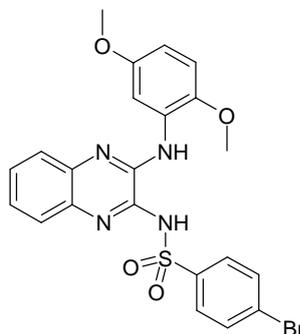


10 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **L**, se obtiene el ejemplo **57** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-metoxibenzenosulfonamida (200 mg; 0,57 mmol; 1 eq.) y 2,5-dimetoxianilina (96,3 mg; 0,63 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (3 ml) para obtener 173 mg (65%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (173 mg; 0,37 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (0,74 ml; 0,5 M; 0,37 mmol; 1 eq.) permite obtener 160 mg (86%) del compuesto del título como un sólido verde. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,24 (s, 1H), 8,80 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,98-7,95 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,17-7,02 (m, 2H), 6,94-6,89 (m, 3H), 6,47 (dd, J = 3,0, 8,7 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 4,82 min. CL/EM: (EN+): 467,4; (EN-): 465,3.

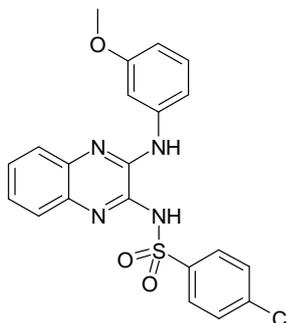
20 **Ejemplo 58: sal de potasio de N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-metilbenzenosulfonamida (58) (esquema 1)**



25 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **L**, se obtiene el ejemplo **58** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida (100 mg; 0,3 mmol; 1 eq.) y 2,5-dimetoxianilina (50,5 mg; 0,33 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (2 ml) para obtener 105,6 mg (78%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (75,6 mg; 0,17 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (335,6 µl; 0,5 M; 0,17 mmol; 1 eq.) permite obtener 82,4 mg (100%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,26 (s, 1H), 8,80 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,41 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,18-7,06 (m, 2H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,6, 3,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 4,75 min. CL/EM: (EN+): 451,3; (EN-): 449,3.

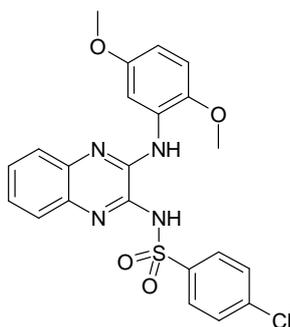
Ejemplo 59: sal de potasio de 4-bromo-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (59) (esquema 1)

5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo 59 a partir de 4-bromo-N-(3-cloro-
 quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (200 mg; 0,5 mmol; 1 eq.) y 2,5-dimetoxianilina (84,5 mg; 0,55 mmol; 1,1 eq.)
 en EtOH (3 ml) para obtener 184 mg (71%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor
 (192 mg; 0,37 mmol) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (745,1 µl; 0,5 M; 0,37 mmol; 1 eq.) permite
 obtener 193 mg (94%) del compuesto del título como un sólido naranja. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,18 (s, 1H), 8,74
 (sa, 1H), 7,97-7,94 (m, 2H), 7,64-7,19 (m, 6H), 6,95 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,52-6,48 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).
 10 HPLC (máx. absor.) al 97%; tR: 5,12 min. CL/EM: (EN+): 515,3; (EN-): 513,3.

Ejemplo 60: sal de potasio de 4-cloro-N-{3-[(3-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (60) (esquema 1)

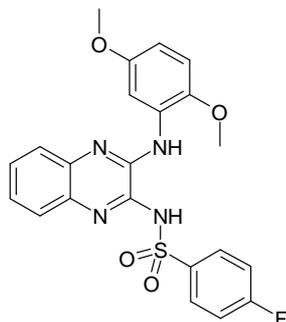
15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo 60 a partir de 4-cloro-N-(3-cloro-
 quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (200 mg; 0,56 mmol; 1 eq.) y m-anisidina (69,5 µl; 0,62 mmol; 1,1 eq.) en EtOH
 (3 ml) para obtener 186 mg (75%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (186 mg;
 0,42 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (843,7 µl; 0,5 M; 0,42 mmol; 1 eq.) permite
 obtener 200 mg (99%) del compuesto del título como un sólido beis. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,04-8,02
 (m, 2H), 7,84 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,47-7,39 (m, 4H), 7,29-7,09 (m, 4H), 6,56-6,53 (m, 1H), 3,79 (s, 3H). HPLC (máx.
 20 absor.) 98%; tR: 4,72 min. CL/EM: (EN+): 441,1; (EN-): 439,3.

Ejemplo 61: sal de potasio de 4-cloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (61) (esquema 1)



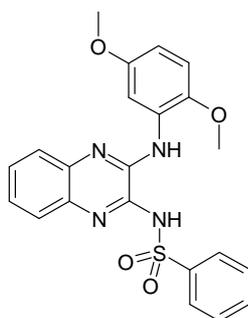
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo 61 a partir de 4-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)benzenosulfonamida (200 mg; 0,56 mmol; 1 eq.) y 2,5-dimetoxianilina (95,1 mg; 0,62 mmol; 1,10 eq.) en EtOH (3 ml) para obtener 184 mg (69%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (184 mg; 0,39 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (781,4 μ l; 0,5 M; 0,39 mmol; 1 eq.) permite obtener 183 mg (92%) del compuesto del título como un sólido verde. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,20 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,04-8,01 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,18-7,09 (m, 2H), 6,94 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,48 (dd, $J = 3,0, 8,6$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 97%; tR: 4,85 min. CL/EM: (EN+): 471,3; (EN-): 469,2.

10 **Ejemplo 62: sal de potasio de N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-fluorobencenosulfonamida (62) (esquema 1)**



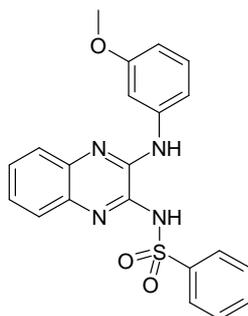
15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo 62 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-fluorobencenosulfonamida (170 mg; 0,5 mmol; 1 eq.) y 2,5-dimetoxianilina (84,8 mg; 0,55 mmol, 1,1 eq.) en EtOH (3 ml) para obtener 167 mg (73%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (161 mg; 0,35 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (708,5 μ l; 0,5 M; 0,35 mmol; 1 eq.) permite obtener 144 mg (83%) del compuesto del título como un sólido beis. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,22 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,10-8,05 (m, 2H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,29-7,08 (m, 5H), 6,94 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,48 (dd, $J = 3,0, 8,6$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99,64%; tR: 4,65 min. CL/EM: (EN+): 455,3; (EN-): 453,3.

20 **Ejemplo 63: sal de potasio de N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}benzenosulfonamida (63) (esquema 1)**



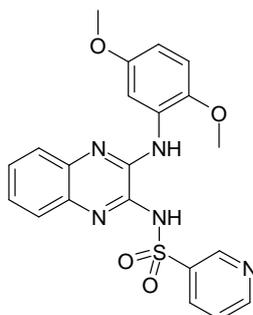
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo 63 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (500 mg; 1,56 mmol; 1 eq.) y 2,5-dimetoxianilina (263,5 mg; 1,72 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (6 ml) para obtener 477,6 mg (70%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (372,8 mg; 0,85 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (1,7 ml; 0,5 M; 0,85 mmol; 1 eq.) permite obtener 483,8 mg (97%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,25 (s, 1H), 8,80 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,10-7,93 (m, 2H), 7,50-7,32 (m, 4H), 7,31-7,20 (m, 1H), 7,19-7,02 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 9,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 4,71 min. CL/EM: (EN+): 437,0; (EN-): 435,1. Análisis de CHN: Calc: C 54,58%; H 4,19%; N 11,51%; Exp.: C 54,80%; H 3,73%; N 11,50%.

10 **Ejemplo 64: sal de potasio de N-{3-[(3-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (64) (esquema 1)**



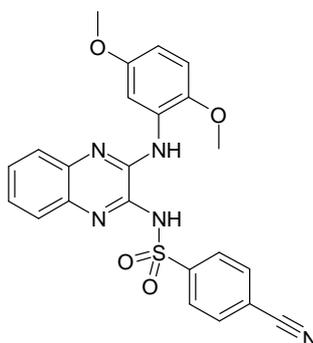
15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo 64 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (150 mg; 0,47 mmol; 1 eq.) y m-anisidina (58 µl; 0,52 mmol; 1,10 eq.) en EtOH (2,5 ml) para obtener 127 mg (67%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (126 mg; 0,31 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (620 µl; 0,5 M; 0,31 mmol; 1 eq.) permite obtener 142 mg (100%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,06-8,03 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,47-7,15 (m, 9H), 6,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 4,58 min. CL/EM: (EN+): 407,2; (EN-): 405,2.

20 **Ejemplo 65: sal de potasio de N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}piridin-3-sulfonamida (65) (esquema 1)**

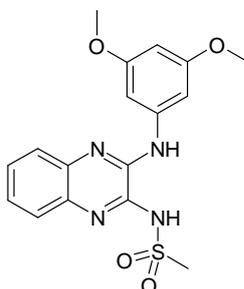


25 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo 65 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida (200 mg; 0,62 mmol; 1 eq.) y 2,5-dimetoxianilina (105,1 mg; 0,69 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (2,50 ml) para obtener 186,1 mg (68%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (186 mg; 0,43 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (850,3 µl; 0,5 M; 0,43 mmol; 1 eq.) permite obtener 200,9 mg (99%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,19 (s, 1H), 9,15 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,36 (td, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 2H), 7,29-1,21 (m, 1H), 7,20-7,07 (m, 2H), 6,94 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 9,3 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 4,03 min. CL/EM: (EN+): 438,7; (EN-): 436,2. Análisis de CHN: Calc: C 50,54%; H 3,64%; N 14,03%; Encontrada: C 50,49%; H 3,59%; N 13,94%.

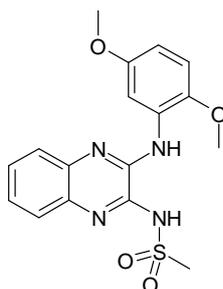
30

Ejemplo 66: sal de potasio de 4-ciano-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (66) (esquema 1)

5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **66** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-cianobencenosulfonamida (200 mg; 0,58 mmol; 1 eq.) y 2,5-dimetoxianilina (97,8 mg; 0,64 mmol, 1,1 eq.) en EtOH (3 ml) para obtener 196,5 mg (73%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (80 mg; 0,17 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (346,7 µl; 0,5 M; 0,17 mmol; 1 eq.)
 10 permite obtener 87,8 mg (100%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,18 (s, 1H), 8,78 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,28-7,18 (m, 1H), 7,17-7,06 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,7, 3 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 98,51%; tR: 4,77 min. CL/EM: (EN+): 4,62; (EN-): 460,3.

Ejemplo 67: sal de potasio de N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}metanosulfonamida (67) (esquema 1)

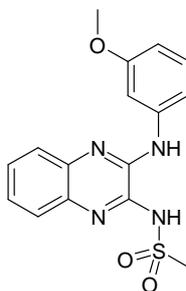
15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **67** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)metanosulfonamida (100 mg; 0,39 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (65,4 mg; 0,43 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (1,5 ml) para obtener 86,8 mg (60%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (86,8 mg; 0,23 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (0,46 ml; 0,5 M; 0,23 mmol; 1 eq.) permite
 20 obtener 91,5 mg (96%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 7,23-7,08 (m, 2H), 6,12 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 6H), 3,06 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 96%; tR: 3,96 min. CL/EM: (EN+): 375,2; (EN-): 373,3.

Ejemplo 68: sal de potasio de N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}metanosulfonamida (68) (esquema 1)

Seguendo el protocolo indicado en el procedimiento **L**, se obtiene el ejemplo **68** a partir de N-(3-cloro

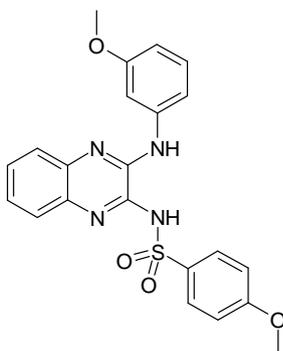
5 quinoxalin-2-il)metanosulfonamida (100 mg; 0,39 mmol; 1 eq.) y 2,5-dimetoxianilina (65,4 mg; 0,43 mmol; 1,10 eq.) en EtOH (1,5 ml) para obtener 87,7 mg (60%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (87,7 mg; 0,23 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (0,47 ml; 0,5 M; 0,23 mmol; 1 eq.) permite obtener 92 mg (95%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,26 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,42-7,25 (m, 1H), 7,23-7,05 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,06 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 95%; tR: 4,12 min. CL/EM: (EN+): 375,3; (EN-): 373,2.

10 **Ejemplo 69: sal de potasio de N-{3-[(3-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}metanosulfonamida (69) (esquema 1)**

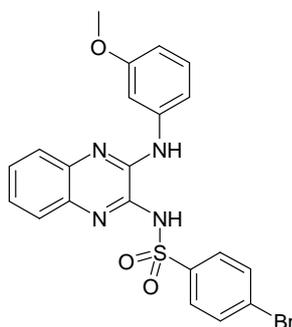


15 Seguendo el protocolo indicado en el procedimiento **L**, se obtiene el ejemplo **69** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)metanosulfonamida (30 mg; 0,12 mmol; 1 eq.) y m-anisidina (14,4 µl; 0,13 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (1,0 ml) para obtener 25 mg (62%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (25 mg; 0,07 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (145 µl; 0,5 M; 0,07 mmol; 1 eq.) permite obtener 26,9 mg (97%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 1H), 7,84 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,34 (dd, *J* = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,27-7,06 (m, 3H), 6,55 (dd, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,06 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99,54%; tR: 3,65 min. CL/EM: (EN+): 345,2; (EN-): 343,2.

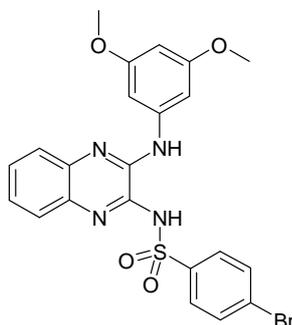
20 **Ejemplo 70: sal de potasio de 4-metoxi-N-{3-[(3-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (70) (esquema 1)**



25 Seguendo el protocolo indicado en el procedimiento **L**, se obtiene el ejemplo **70** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-metoxibencenosulfonamida (200 mg; 0,57 mmol; 1 eq.) y m-anisidina (0,07 ml; 0,63 mmol; 1,10 eq.) en EtOH (3,0 ml) para obtener 162 mg (65%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (162 mg; 0,37 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (0,74 ml; 0,5 M; 0,37 mmol; 1 eq.) permite obtener 171 mg (97%) del compuesto del título como un sólido beis. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,84 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,29-7,06 (m, 4H), 6,91-6,87 (m, 2H), 6,54 (dd, *J* = 1,8, 7,9 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 4,77 min. CL/EM: (EN+): 437,2; (EN-): 435,2.

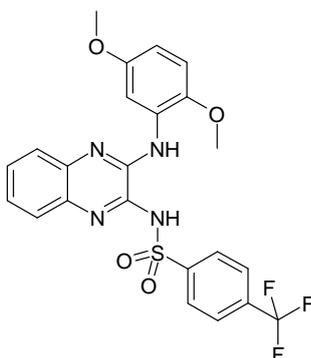
Ejemplo 71: sal de potasio de 4-bromo-N-{3-[(3-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (71) (esquema 1)

5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo 71 a partir de 4-bromo-N-(3-cloro-
quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (200 mg; 0,5 mmol; 1 eq.) y m-anisidina (61,78 μ l; 0,55 mmol, 1,10 eq.) en
EtOH (3,0 ml) para obtener 178 mg (73%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor
(178 mg; 0,37 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (733,47 μ l; 0,5 M; 0,37 mmol; 1 eq.)
permite obtener 183 mg (95%) del compuesto del título como un sólido beis. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,76 (s, 1H),
10 7,98-7,95 (m, 2H), 7,84-7,83 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,29-7,09 (m, 4H), 6,57-6,53 (m, 1H),
3,79 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 4,78 min. CL/EM: (EN+): 487,2; (EN-): 485,2.

Ejemplo 72: sal de potasio de 4-bromo-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (72) (esquema 1)

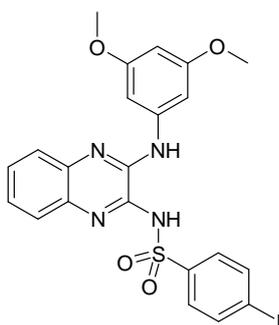
15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo 72 a partir de 4-bromo-N-(3-cloro-
quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (200 mg; 0,5 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (84,53 mg; 0,55 mmol; 1,10 eq.)
en EtOH (3,0 ml) para obtener 176 mg (68%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor
(176 mg; 0,34 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (683 μ l; 0,5 M; 0,34 mmol; 1 eq.)
permite obtener 176 mg (93%) del compuesto del título como un sólido amarillo. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,74 (s, 1H),
7,96 (td, $J = 1,9, 8,3$ Hz, 2H), 7,57 (td, $J = 1,9, 8,3$ Hz, 2H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 3H), 7,18-7,09 (m, 2H),
20 6,13-6,12 (m, 1H), 3,77 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 97%; tR: 4,82 min. CL/EM: (EN+): 515,3; (EN-): 513,2.

Ejemplo 73: sal de potasio de N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida (73) (esquema 1)



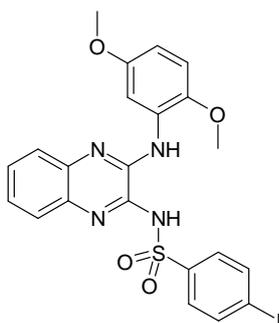
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo 73 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida (100 mg; 0,26 mmol; 1 eq.) y 2,5-dimetoxianilina (43,5 mg; 0,28 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (2,0 ml) para obtener 108,1 mg (83%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (101,70 mg; 0,20 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (403,2 μ l; 0,5 M; 0,20 mmol; 1 eq.) permite obtener 101,4 mg (99%) del compuesto del título como un sólido amarillo. RMN 1 H (DMSO- d_6) δ 9,22 (s, 1H), 8,81 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 9,1, 3,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 5,21 min. CL/EM: (EN+): 505,4; (EN-): 503,4.

10 **Ejemplo 74: sal de potasio de N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-yodobencenosulfonamida (74) (esquema 1)**



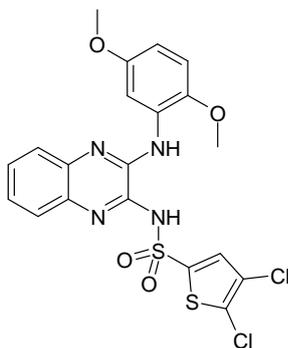
15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo 74 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-yodobencenosulfonamida (100 mg; 0,22 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (37,8 mg; 0,25 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (2,0 ml) para obtener (75%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (74,2 mg; 0,13 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (263,9 μ l; 0,5 M; 0,13 mmol; 1 eq.) permite obtener 78,1 mg (98%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN 1 H (DMSO- d_6) δ 8,76 (s, 1H), 7,84-7,73 (m, 4H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,34-7,24 (m, 3H), 7,21-7,09 (m, 2H), 6,14 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 5,09 min. CL/EM: (EN+): 563,3; (EN-): 561,2.

20 **Ejemplo 75: sal de potasio de N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-yodobencenosulfonamida (75) (esquema 1)**



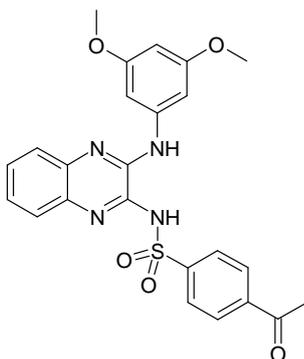
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **L**, se obtiene el ejemplo **75** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-yodobencenosulfonamida (100 mg; 0,22 mmol; 1 eq.) y 2,5-dimetoxianilina (37,8 mg; 0,25 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (2,0 ml) para obtener 100,4 mg (80%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (98 mg; 0,17 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (348,5 µl; 0,5 M; 0,17 mmol; 1 eq.) permite obtener 103,5 mg (99%) del compuesto del título como un polvo naranja. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,21 (s, 1H), 8,80 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,84-7,73 (m, 4H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,20-7,09 (m, 2H), 6,95 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,6, 3,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 5,20 min. CL/EM: (EN+): 563,2; (EN-): 561,3.

10 **Ejemplo 76: sal de potasio de 4,5-dicloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}tiofen-2-sulfonamida (76) (esquema 1)**

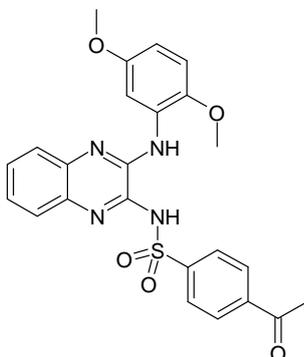


15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **L**, se obtiene el ejemplo **76** a partir de 4,5-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)tiofen-2-sulfonamida (100 mg; 0,25 mmol; 1 eq.) y 2,5-dimetoxianilina (42,7 mg; 0,28 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (2 ml) para obtener 96 mg (74%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (96 mg; 0,19 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (375,4 µl; 0,5 M; 0,19 mmol; 1 eq.) permite obtener 108 mg (100%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,66-7,53 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,54-6,51 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 5,34 min. CL/EM: (EN+): 511,1; (EN-): 509,3.

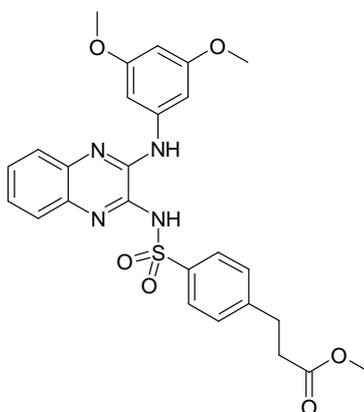
20 **Ejemplo 77: sal de potasio de 4-acetil-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (77) (esquema 1)**



25 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **L**, se obtiene el ejemplo **77** a partir de 4-acetil-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (100 mg; 0,28 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (46,6 mg; 0,30 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (2 ml) para obtener 90 mg (68%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (90 mg; 0,19 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (376,1 µl; 0,5 M; 0,19 mmol; 1 eq.) permite obtener 100 mg (100%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,31 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,17-7,08 (m, 2H), 6,14-6,12 (m, 1H), 3,77 (s, 6H), 2,55 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 94%; tR: 4,53 min. CL/EM: (EN+): 479,3; (EN-): 477,3.

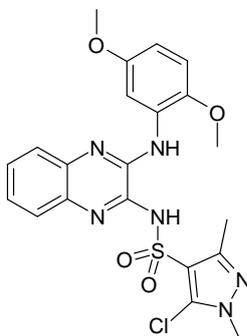
Ejemplo 78: sal de potasio de 4-acetil-N-(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (78) (esquema 1)

5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **78** a partir de 4-acetil-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (100 mg; 0,28 mmol; 1 eq.) y 2,5-dimetoxianilina (46,6 mg; 0,30 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (2,0 ml) para obtener 78 mg (59%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (78 mg; 0,16 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (326 μ l; 0,5 M; 0,16 mmol; 1 eq.) permite obtener 81 mg (96%) del compuesto del título como un polvo beis. RMN 1 H (DMSO- d_6) δ 9,22 (s, 1H), 8,80 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,17-7,08 (m, 2H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,50-6,46 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 93%; tR: 4,62 min. CL/EM: (EN+): 479,4; (EN-): 477,3.

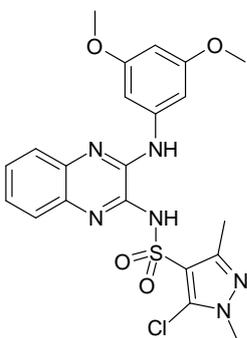
Ejemplo 79: 3-{4-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil}fenil}propanoato de metilo (79) (esquema 1)

15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **79** a partir de 3-(4-[(3-cloroquinoxalin-2-il)amino]sulfonil)fenil}propanoato de metilo (270 mg; 0,67 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (112,1 mg; 0,73 mmol; 1,1 eq.) en MeOH (3,0 ml) para obtener 192,8 mg (55%) del compuesto del título como precursor (polvo amarillo). RMN 1 H (DMSO- d_6) δ 12,21 (sa, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,95-7,8 (m, 1H), 7,65-7,20 (m, 7H), 6,23 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,54 (s, 3H), 2,91 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,66 (t, 2H). HPLC (máx. absor.) 96%; tR: 4,56 min. CL/EM: (EN+): 523,4; (EN-): 521,4.

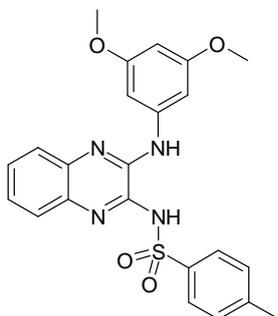
20

Ejemplo 80: sal de potasio de 5-cloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida (80) (esquema 1)

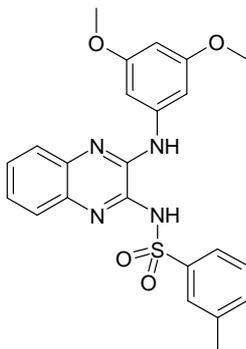
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **80** a partir de 5-cloro-N-(3-cloro-
 quinoxalin-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida (100 mg; 0,27 mmol; 1 eq.) y 2,5-dimetoxianilina (45,3 mg;
 0,30 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (1,5 ml) para obtener 88,1 mg (67%) del compuesto del título como precursor. El
 tratamiento del precursor (88,1 mg; 0,18 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (0,36 ml;
 0,5 M; 0,18 mmol; 1 eq.) permite obtener 92 mg (97%) del compuesto del título como un polvo verdoso. RMN ¹H
 10 (DMSO-d₆) δ 9,22 (s, 1H), 8,78 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,1, 2,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 7,6, 2,2 Hz, 1H), 7,17-
 7,05 (m, 2H), 6,93 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,6, 3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).
 HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 4,43 min. CL/EM: (EN+): 489,4; (EN-): 487,5.

Ejemplo 81: sal de potasio de 5-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida (81) (esquema 1)

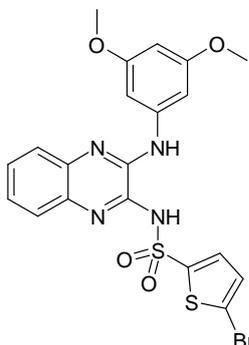
15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **81** a partir de 5-cloro-N-(3-cloro-
 quinoxalin-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida (100 mg; 0,27 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (45,3 mg;
 0,30 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (1,5 ml) para obtener 93,1 mg (71%) del compuesto del título como precursor. El
 tratamiento del precursor (93,1 mg; 0,19 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (380,8 µl;
 0,5 M; 0,19 mmol; 1 eq.) permite obtener 100 mg (99%) del compuesto del título como un sólido amarillo. RMN ¹H
 20 (DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,9, 2,7 Hz, 1H), 7,15-
 7,05 (m, 2H), 6,13 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 3,77 (s, 6H), 3,64 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 94%; tR: 4,30 min.
 CL/EM: (EN+): 489,3; (EN-): 487,3.

Ejemplo 82: sal de potasio de N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-metilbencenosulfonamida (82) (esquema 1)

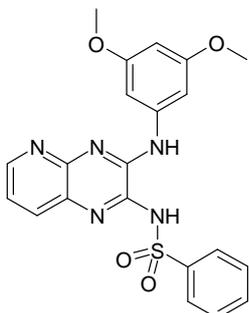
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **82** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-metilbencenosulfonamida (100 mg; 0,30 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (50,5 mg; 0,33 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (2,0 ml) para obtener 113,9 mg (84%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (84,5 mg; 0,19 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (375,1 μ l; 0,5 M; 0,19 mmol; 1 eq.) permite obtener 85,3 mg (100%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,80 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,39 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 7,26 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,20-7,13 (m, 4H), 6,13 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,78 (s, 6H), 2,28 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 97%; tR: 4,64 min. CL/EM: (EN+): 451,4; (EN-): 449,3.

Ejemplo 83: sal de potasio de N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-metilbencenosulfonamida (83) (esquema 1)

15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **83** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-metilbencenosulfonamida (100 mg; 0,30 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (50,5 mg; 0,33 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (2,0 ml) para obtener 102,1 mg (76%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (91,4 mg; 0,20 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (405,7 μ l; 0,5 M; 0,20 mmol; 1 eq.) permite obtener 100,3 mg (100%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,80 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 7,26 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,20-7,06 (m, 3H), 6,13 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,78 (s, 6H), 2,34 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 4,63 min. CL/EM: (EN+): 451,4; (EN-): 449,4.

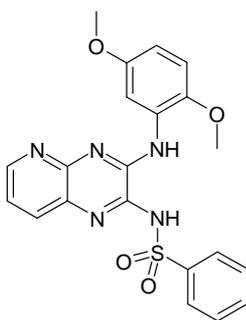
Ejemplo 84: sal de potasio de 5-bromo-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}tiofen-2-sulfonamida (84) (esquema 1)

5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **84** a partir de 5-bromo-N-(3-cloro-
quinoxalin-2-il)tiofen-2-sulfonamida (230 mg; 0,57 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (95,8 mg; 0,63 mmol; 1,1 eq.)
en EtOH (4,0 ml) para obtener 238 mg (80%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor
(35 mg; 0,07 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (134,2 μ l; 0,5 M; 0,07 mmol; 1 eq.)
permite obtener 36 mg (96%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN 1 H (DMSO- d_6) δ 8,65 (s, 1H),
7,51-7,46 (m, 3H), 7,32-7,17 (m, 4H), 7,10-7,09 (m, 1H), 6,14-6,13 (m, 1H), 3,76 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 95%;
10 tR: 5,09 min. CL/EM: (EN+): 523,2; (EN-): 521,1.

Ejemplo 85: sal de potasio de N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]pirido[2,3-b]pirazin-2-il}bencenosulfonamida (85) (esquema 1)

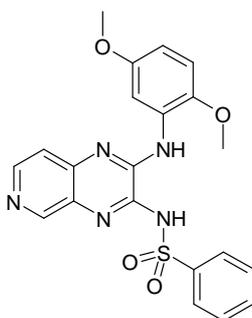
15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **85** a partir de N-(3-cloropirido[2,3-
b]pirazin-2-il)bencenosulfonamida (100 mg; 0,31 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (52,5 mg; 0,34 mmol; 1,1 eq.) en
EtOH (2 ml) para obtener 74 mg (54%) del compuesto del título como un sólido amarillo. El tratamiento del
precursor (63,1 mg; 0,14 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (288,5 μ l; 0,5 M; 0,14 mmol;
1 eq.) permite obtener 67,3 mg (98%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN 1 H (DMSO- d_6) δ 8,98
(s, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,12-8,05 (m, 2H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,32 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,23
20 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 6,20 (m, 1H), 3,78 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 100%; tR: 3,54 min. CL/EM: (EN+): 438,4;
(EN-): 436,3.

Ejemplo 86: sal de potasio de N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]pirido[2,3-b]pirazin-2-il}bencenosulfonamida (86) (esquema 1)



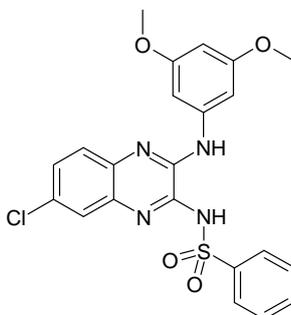
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **86** a partir de N-(2-cloropirido[2,3-b]pirazin-2-il)benzenosulfonamida (73,6 mg; 0,23 mmol; 1 eq.) y 2,5-dimetoxianilina (38,7 mg; 0,25 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (1 ml) para obtener 53,5 mg (53%) del compuesto del título como precursor (sólido amarillo). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 14,89 (sa, 1H), 9,46 (singlete, 1H), 8,58 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 7,3, 2,1 Hz, 2H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,46 (dd, J = 6,1, 7,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 9,1, 3,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 97%; tR: 3,73 min. CL/EM: (EN+): 438,3; (EN-): 436,1.

Ejemplo 87: N-{2-[(2,5-dimetoxifenil)amino]pirido[3,4-b]pirazin-3-il}benzenosulfonamida (87) (esquema 1)



10 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **87** a partir de N-(2-cloropirido[3,4-b]pirazin-3-il)benzenosulfonamida (17,3 mg; 0,05 mmol; 1 eq.) y 2,5-dimetoxianilina (9,1 mg; 0,06 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (0,3 ml) para obtener 12,5 mg (53%) del compuesto del título como precursor (sólido amarillo). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 14,43 (sa, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,06-8,01 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 4H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 85%; tR: 3,17 min. CL/EM: (EN+): 438,3; (EN-): 436,2.

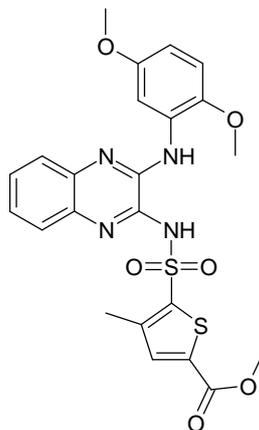
Ejemplo 88: sal de potasio de N-{7-cloro-3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il} benzenosulfonamida (88) (esquema 1)



20 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **88** a partir de N-(3,7-dicloroquinoxalin-2-il)benzenosulfonamida (50 mg; 0,14 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (23,8 mg; 0,16 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (0,75 ml) para obtener 38,6 mg (58%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (38,6 mg; 0,08 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (163,9 μl; 0,5 M; 0,08 mmol; 1 eq.) permite obtener 38,6 mg (93%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,10-

7,95 (m, 2H), 7,50-6,95 (m, 8H), 6,18-6,10 (m, 1H), 3,76 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 4,69 min. CL/EM: (EN+): 471,4; (EN-): 469,2.

Ejemplo 89: sal de potasio de 5-[[3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]-4-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (89) (esquema 1)

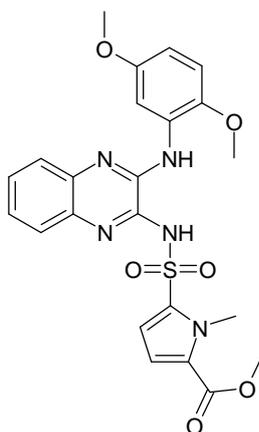


5

Si siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **89** a partir de 5-[[3-(3-cloroquinoxalin-2-il)amino]sulfonil]-4-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (100 mg; 0,25 mmol; 1 eq.) y 2,5-dimetoxianilina (42,35 mg; 0,28 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (2 ml) para obtener 105,1 mg (81%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (30,80 mg; 0,06 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (118,43 μ l; 0,50 M; 0,06 mmol; 1 eq.) permite obtener 33,6 mg (100%) del compuesto del título como un polvo amarillento verdoso. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,18 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,25-7,15 (m, 3H), 6,97 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 91%; tR: 5,06 min. CL/EM: (EN+): 515,3; (EN-): 513,3.

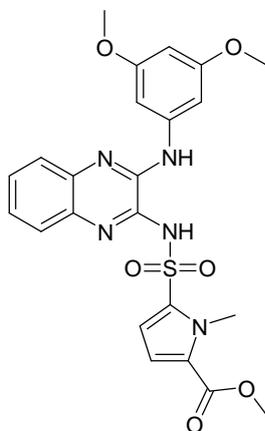
15

Ejemplo 90: 5-[[3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (90) (esquema 1)

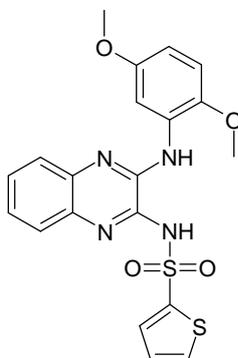


20

Si siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **90** a partir de 5-[[3-(3-cloroquinoxalin-2-il)amino]sulfonil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (200 mg; 0,53 mmol; 1 eq.) y 2,5-dimetoxianilina (88,49 mg; 0,58 mmol; 1,1 eq.) en MeOH (4 ml) para obtener 188,8 mg (72%) del compuesto del título como un polvo verde. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 12,26 (sa, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,57 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,96 (da, J = 6,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 2H), 7,29 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 4,44 min. CL/EM: (EN+): 498,6; (EN-): 496,4.

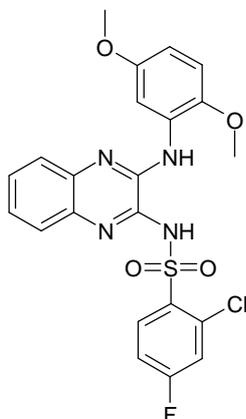
Ejemplo 91: 5-[[3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonyl]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (91) (esquema 1)

5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **91** a partir de 5-[[3-(3-cloroquinoxalin-2-il)amino]sulfonyl]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (200 mg; 0,53 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (88,49 mg; 0,58 mmol; 1,1 eq.) en MeOH (4 ml) para obtener 181 mg (69%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,02 (sa, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,92 (sa, 2H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,40-7,33 (ma, 5H), 6,24 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 3,75 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 96%; tR: 4,35 min. CL/EM: (EN+): 498,4; (EN-): 496,4.

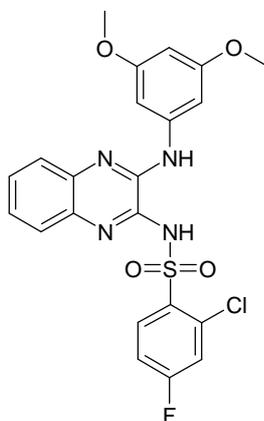
10 Ejemplo 92: sal de potasio de N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}tiofen-2-sulfonamida (92) (esquema 1)

15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **92** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)tiofen-2-sulfonamida (200 mg; 0,61 mmol; 1 eq.) y 2,5-dimetoxianilina (94,03 mg; 0,61 mmol; 1 eq.) en EtOH (3 ml) para obtener 150 mg (55%) del compuesto del título como precursor (polvo amarillo). El tratamiento del precursor (150 mg; 0,34 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (677,94 μl; 0,5 M; 0,34 mmol, 1 eq.) permite obtener 163 mg (100%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,16 (s, 1H), 8,81 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,24-7,14 (m, 2H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,76 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 4,49 min. CL/EM: (EN+): 443,4; (EN-): 441,3.

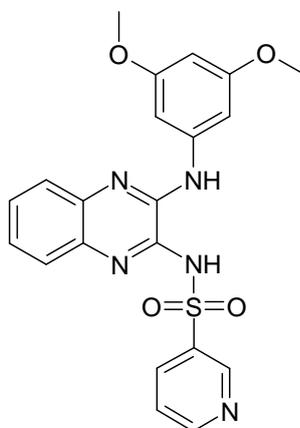
20

Ejemplo 93: sal de potasio de 2-cloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-fluorobenceno-sulfonamida (93) (esquema 1)

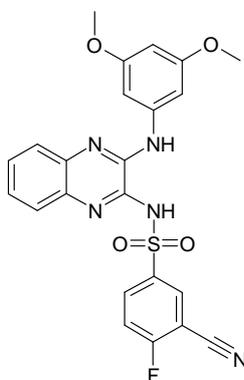
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **93** a partir de 2-cloro-N-(3-cloro-
 quinoxalin-2-il)-4-fluorobencenosulfonamida (150 mg; 0,4 mmol; 1 eq.) y 2,5-dimetoxianilina (67,91 mg; 0,44 mmol;
 1,1 eq.) en EtOH (3 ml) para obtener 146,8 mg (74%) del compuesto del título como precursor (polvo amarillo). El
 tratamiento del precursor (137,5 mg; 0,28 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (562,46 μ l;
 0,50 M; 0,28 mmol; 1 eq.) permite obtener 157,8 mg (100%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN
 10 ^1H (DMSO- d_6) δ 9,26 (s, 1H), 8,78 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,3, 6,4 Hz, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,34-7,26
 (m, 2H), 7,13-7,02 (m, 3H), 6,96 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,9, 3,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 3H). HPLC
 (máx. absor.) 99,5%; tR: 4,76 min. CL/EM: (EN+): 489,4; (EN-): 487,4.

Ejemplo 94: sal de potasio de 2-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-fluorobenceno-sulfonamida (94) (esquema 1)

15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **94** a partir de 2-cloro-N-(3-cloro-
 quinoxalin-2-il)-4-fluorobencenosulfonamida (150 mg; 0,4 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (67,91 mg; 0,44 mmol;
 1,1 eq.) en EtOH (3 ml) para obtener 145 mg (74%) del compuesto del título como precursor (polvo amarillo). El
 tratamiento del precursor (133 mg; 0,27 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (544,05 μ l;
 0,50 M; 0,27 mmol; 1 eq.) permite obtener 154,9 mg (100%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN
 20 ^1H (DMSO- d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 9,4, 6,4 Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 4H), 7,13-7,08 (m, 2H),
 7,05-7 (m, 1H), 6,15 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 97%; tR: 4,67 min. CL/EM: (EN+): 489,3;
 (EN-): 487,4.

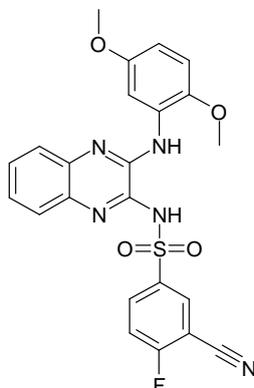
Ejemplo 95: sal de potasio de N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}piridin-3-sulfonamida (95) (esquema 1)

5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **95** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida (150 mg; 0,47 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (78,80 mg; 0,51 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (2 ml) para obtener 112 mg (55%) del compuesto del título como precursor (polvo amarillo). El tratamiento del precursor (112 mg; 0,26 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (512,02 μ l; 0,50 M; 0,26 mmol; 1 eq.) permite obtener 120 mg (98,5%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,13 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,52 (dd, J = 1,9, 4,9 Hz, 1H), 8,37 (td, J = 1,9, 7,9 Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,31 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,18-7,09 (m, 2H), 6,13 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 3,94 min. CL/EM: (EN+): 438,4; (EN-): 436,4.

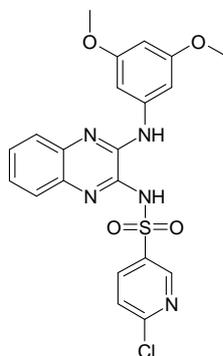
Ejemplo 96: sal de potasio de 3-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-fluorobencenosulfonamida (96) (esquema 1)

15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **96** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-ciano-4-fluorobencenosulfonamida (541 mg; 1,49 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (251,28 mg; 1,64 mmol; 1,10 eq.) en EtOH (8 ml) para obtener 425 mg (59,44%) del compuesto del título como precursor (polvo amarillo). El tratamiento del precursor (100 mg; 0,21 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (417,11 μ l; 0,50 M; 0,21 mmol; 1 eq.) permite obtener 99 mg (91,71%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,71 (sa, 1H), 8,57 (da, 1H), 8,40-8,35 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,35-7,30 (sa, 1H), 7,31 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,23-7,16 (m, 2H), 6,14 (da, 1H), 3,76 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 95%; tR: 4,48 min. CL/EM: (EN+): 480,4; (EN-): 478,4.

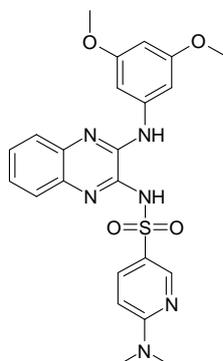
20

Ejemplo 97: sal de potasio de 3-ciano-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-fluorobenceno-sulfonamida (97) (esquema 1)

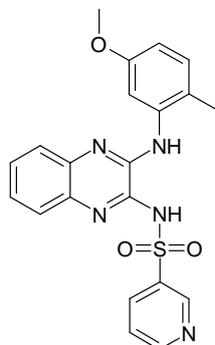
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **97** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-ciano-4-fluorobencenosulfonamida (84,1 mg; 0,23 mmol; 1 eq.) y 2,5-dimetoxianilina (39,06 mg; 0,26 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (2 ml) para obtener 88,5 mg (80%) del compuesto del título como precursor (polvo verde). El tratamiento del precursor (80 mg; 0,17 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (333,7 µl; 0,5 M; 0,17 mmol; 1 eq.) permite obtener 87,4 mg (100%) del compuesto del título como un polvo verde. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,16 (s, 1H), 8,79 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 6,5, 2,3 Hz, 1H), 8,43-8,35 (m, 1H), 7,54 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,24-7,12 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,76 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 4,59 min. CL/EM: (EN+): 480,4; (EN-): 478,5.

Ejemplo 98: sal de potasio de 6-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}piridin-3-sulfonamida (98) (esquema 1)

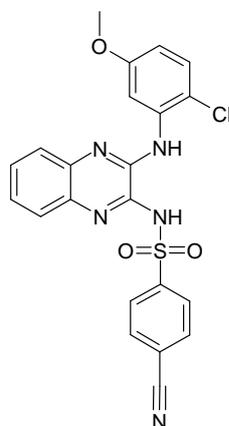
15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **98** a partir de 6-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida (237 mg; 0,67 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (107,32 mg; 0,70 mmol; 1 eq.) en EtOH (6 ml) para obtener 59 mg (19%) del compuesto del título como precursor (polvo amarillo). El tratamiento del precursor (58 mg; 0,12 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (245,8 µl; 0,5 M; 0,12 mmol; 1 eq.) permite obtener 63 mg (100%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,97 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,31 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,31-7,28 (sa, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 6,14-6,13 (m, 1H), 3,77 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 95%; tR: 4,49 min. CL/EM: (EN+): 472,4; (EN-): 470,4.

Ejemplo 99: sal de potasio de N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-(dimetilamino)piridin-3-sulfonamida (99) (esquema 1)

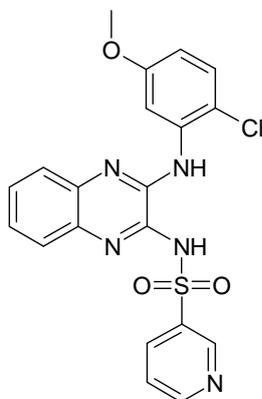
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **L**, se obtiene el ejemplo **99** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-6-(dimetilamino)piridin-3-sulfonamida (150 mg; 0,41 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (69,47 mg; 0,45 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (2 ml) para obtener 144 mg (73%) del compuesto del título como precursor (polvo amarillo). El tratamiento del precursor (144 mg; 0,3 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (599,32 μ l; 0,5 M; 0,3 mmol; 1 eq.) permite obtener 142,6 mg (92%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,78 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,41-7,30 (m, 4H), 7,07-6,93 (m, 2H), 6,56 (da, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,77 (s, 6H), 3,01 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 3,54 min. CL/EM: (EN+): 481,5; (EN-): 479,4.

Ejemplo 101: N-{3-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}piridin-3-sulfonamida (101) (esquema 1)

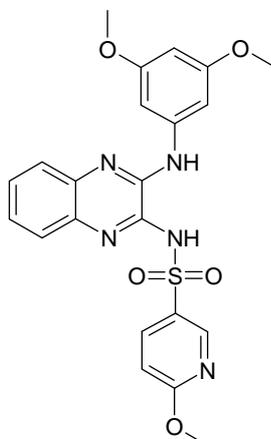
15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **L**, se obtiene el ejemplo **101** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida (150 mg; 0,47 mmol; 1 eq.) y 5-metoxi-2-metilfenilamina (70,57 mg; 0,51 mmol, 1,1 eq.) en EtOH (2 ml) para obtener 87 mg (44%) del compuesto del título como precursor (polvo amarillo). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 12,65 (sa, 1H), 9,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,83-8,81 (m, 1H), 8,71 (sa, 1H), 8,48-8,44 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,66-6,63 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 3,72 min. CL/EM: (EN+): 422,4; (EN-): 420,4.

Ejemplo 102: sal de potasio de N-{3-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-cianobencenosulfonamida (102) (esquema 1)

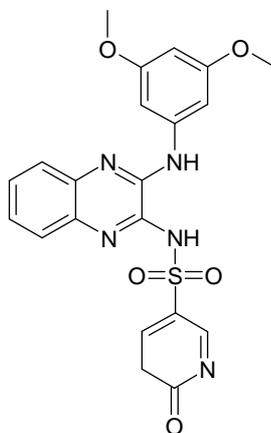
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **L**, se obtiene el ejemplo **102** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-cianobencenosulfonamida (150 mg; 0,44 mmol, 1 eq.) y 2-cloro-5-metoxianilina (75,42 mg; 0,48 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (2,50 ml) para obtener 72,8 mg (36%) del compuesto del título como precursor (polvo amarillo). El tratamiento del precursor (55,2 mg; 0,12 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (0,24 ml; 0,5 M; 0,12 mmol; 1 eq.) permite obtener 44,4 mg (74%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,60-7,05 (m, 5H), 6,61 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 4,64 min. CL/EM: (EN+): 466,3; (EN-): 464,3; 1,89 min, 99%.

Ejemplo 103: sal de potasio de N-{3-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}piridin-3-sulfonamida (103) (esquema 1)

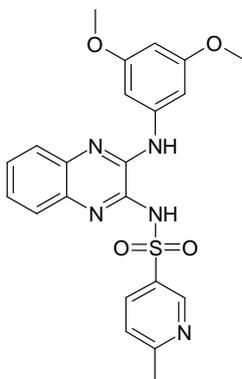
15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **L**, se obtiene el ejemplo **103** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida (200 mg; 0,62 mmol; 1 eq.) y 2-cloro-5-metoxianilina (108,09 mg; 0,69 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (3 ml) para obtener 69 mg (25%) del compuesto del título como precursor (polvo amarillo). El tratamiento del precursor (69 mg; 0,16 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (312,29 µl; 0,5 M; 0,16 mmol, 1 eq.) permite obtener 70 mg (93%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,34 (s, 1H), 9,16 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,86 (sa, 1H), 8,59 (sa, 1H), 8,38 (td, J = 1,9, 7,9 Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,63-6,59 (m, 1H), 3,81 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 100%; tR: 4,11 min. CL/EM: (EN+): 442,1; (EN-): 440,2.

Ejemplo 104: sal de potasio de N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-metoxipiridin-3-sulfonamida (104) (esquema 1)

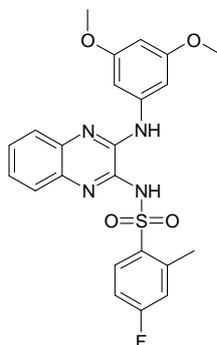
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **104** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida (228 mg; 0,65 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (109,52 mg; 0,71 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (3 ml) para obtener 46 mg (15%) del compuesto del título como precursor (polvo amarillo) tras una HPLC preparativa. El tratamiento del precursor (46 mg; 0,1 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (196,79 μ l; 0,50 M; 0,1 mmol; 1 eq.) permite obtener 48 mg (96,5%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,79 (da, 2H), 8,31 (dd, J = 2,3, 8,7 Hz, 1H), 7,44-7,21 (m, 6H), 6,84 (da, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,76 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 4,38 min. CL/EM: (EN+): 468,4; (EN-): 466,2.

Ejemplo 105: N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-sulfonamida (105) (esquema 1)

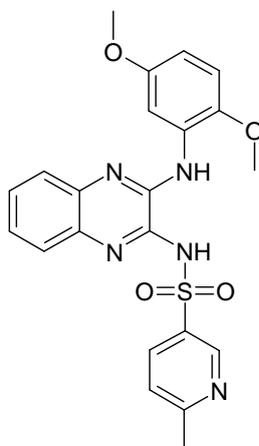
15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **105** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-6-metoxipiridin-3-sulfonamida (228 mg; 0,65 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (109,52 mg; 0,71 mmol; 1,10 eq.) en EtOH (3 ml) para obtener 32 mg (12%) del compuesto del título como precursor (polvo amarillo) tras una HPLC preparativa. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,94 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 2,6, 9,8 Hz, 2H), 7,58 -7,55 (m, 1H), 7,38 -7,35 (m, 4H), 6,41 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,23 (t, 1H), 3,76 (s, 6H), 3,15 (s, 2H). HPLC (máx. absor.) 100%; tR: 3,60 min. CL/EM: (EN+): 454,3; (EN-): 452,2.

Ejemplo 106: sal de potasio de N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-metilpiridin-3-sulfonamida (106) (esquema 1)

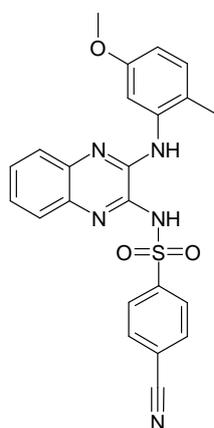
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **106** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-6-metilpiridin-3-sulfonamida (150 mg; 0,45 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (75,50 mg; 0,49 mmol; 1,10 eq.) en EtOH (2 ml) para obtener 110 mg (54%) del compuesto del título como precursor (polvo amarillo). El tratamiento del precursor (108 mg; 0,24 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (0,48 ml; 0,50 M; 0,24 mmol; 1 eq.) permite obtener 121,6 mg (100%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,01 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,26-8,23 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 4H), 7,19-7,09 (m, 2H), 6,12 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 4,02 min. CL/EM: (EN+): 452,0; (EN-): 450,2.

Ejemplo 107: sal de potasio de N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-fluoro-2-metilbencenosulfonamida (107) (esquema 1)

15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **107** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-fluoro-2-metilbencenosulfonamida (100 mg; 0,28 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (43,54 mg; 0,28 mmol; 1 eq.) en EtOH (2 ml) para obtener 58 mg (43,5%) del compuesto del título como precursor (polvo amarillo). El tratamiento del precursor (58 mg; 0,12 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (247,59 µl; 0,50 M; 0,12 mmol; 1 eq.) permite obtener 58 mg (100%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 6,4, 8,4 Hz, 1H), 7,34-7,35 (m, 1H), 7,30 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,10-7,02 (m, 4H), 6,96-6,91 (m, 1H), 6,13 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 6H), 2,57 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 5,24 min. CL/EM: EM- (EN+): 469,4; (EN-): 467,3.

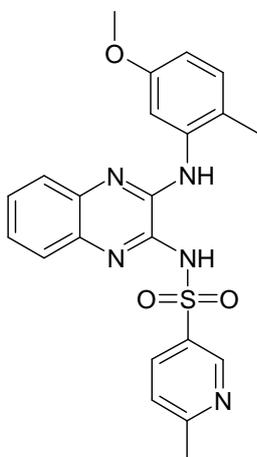
Ejemplo 108: sal de potasio de N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-metilpiridin-3-sulfonamida (108) (esquema 1)

5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **108** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-6-metilpiridin-3-sulfonamida (150 mg; 0,45 mmol; 1 eq.) y 2,5-dimetoxianilina (75,5 mg; 0,49 mmol; 1,1 eq.) en EtOH (2 ml) para obtener 104 mg (51%) del compuesto del título como precursor (polvo verde). El tratamiento del precursor (104 mg; 0,23 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (460,68 µl; 0,50 M; 0,23 mmol; 1 eq.) permite obtener 114 mg (100%) del compuesto del título como un polvo verde. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,19 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,78 (da, 1H), 8,25 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27-7,12 (m, 4H), 6,95 (d, J = 8,67 Hz, 1H), 6,49-6,47 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,44 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 4,20 min. CL/EM: (EN+): 452,3; (EN-): 450,6.

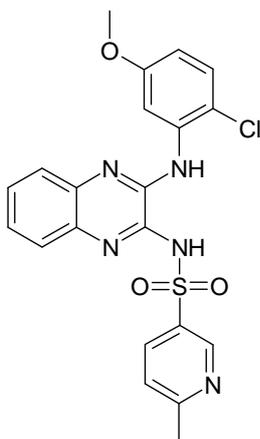
Ejemplo 109: 4-ciano-N-{3-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (109) (esquema 1)

15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo **109** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-cianobencenosulfonamida (536 mg; 1,55 mmol; 1 eq.) y 5-metoxi-2-metilaniлина (234,59 mg; 1,71 mmol; 1,10 eq.) en EtOH (10 ml) para obtener 417 mg (60%) del compuesto del título como precursor (polvo amarillo). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,04 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,64 (dd, J = 2,6 Hz, J = 8,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,24 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,64 (sa, 1H), 12,70 (sa, 1H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 4,92 min. CL/EM: EM (EN+): 446,4; (EN-): 444,2.

20

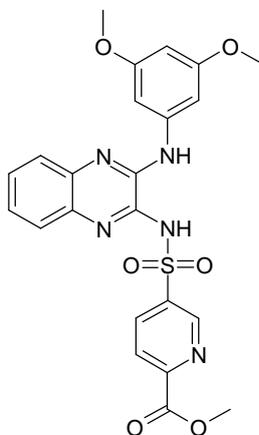
Ejemplo 110: sal de potasio de N-{3-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-metilpiridin-3-sulfonamida (110) (esquema 1)

5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo 110 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-6-metilpiridin-3-sulfonamida (531 mg; 1,59 mmol; 1 eq.) y 5-metoxi-2-metilnilina (326,37 mg; 2,38 mmol; 1,5 eq.) en EtOH (7 ml) para obtener 557 mg (80%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (557 mg; 1,28 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (2563,78 μ l; 0,50 M; 1,28 mmol; 1 eq.) permite obtener 598 mg (98%) del compuesto del título como un polvo marrón. RMN 1 H (DMSO- d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 9 y 3 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 9 y 3 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,15 (m, 3H), 6,50 (dd, J = 9 y 3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 3,88 min. CL/EM: (EN+): 436,2; (EN-): 434,0.

Ejemplo 111: sal de potasio de N-{3-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-metilpiridin-3-sulfonamida (111) (esquema 1)

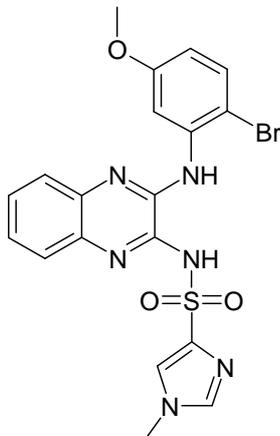
15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo 111 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-6-metilpiridin-3-sulfonamida (474 mg; 1,42 mmol; 1 eq.) y 2-cloro-5-metoxianilina (334,7 mg; 2,12 mmol; 1,5 eq.) en EtOH (7 ml) para obtener 308 mg (47%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (308 mg; 0,678 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (1358 μ l; 0,5 M; 0,678 mmol; 1 eq.) permite obtener 330 mg (98%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN 1 H (DMSO- d_6) δ 9,40 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 9 y 3 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9 y 3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,23 (m, 3H), 6,59 (dd, J = 9 y 3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 4,38 min. CL/EM: (EN+): 456,2; (EN-): 454,1.

Ejemplo 112: 5-[[3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonyl]piridin-2-carboxilato de metilo (112) (esquema 1)

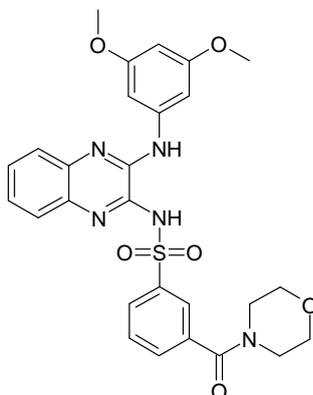


5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **L**, se obtiene el ejemplo **112** a partir de 5-[[3-(3-cloroquinoxalin-2-il)amino]sulfonyl]piridin-2-carboxilato de metilo (720 mg; 1,9 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (727,9 mg; 4,75 mmol; 2,5 eq.) en EtOH (5 ml) para obtener 650 mg (69%) del compuesto del título como precursor (polvo amarillo). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,37 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,98 (m, 1H), 8,63 (dd, J = 9 y 3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,35 (m, 4H), 6,24 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,75 (s, 6H); HPLC (máx. absor.) 86%; tR: 4,43 min. CL/EM: EM: (EN+): 496,2; (EN-): 494,2.

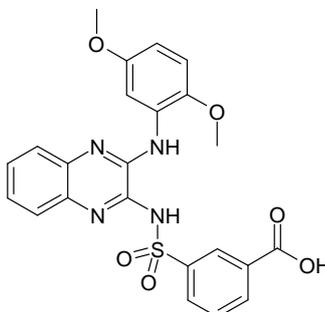
10 **Ejemplo 113: N-{3-[(2-bromo-5-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (113) (esquema 1)**



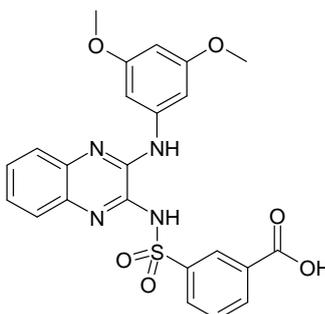
15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **L**, se obtiene el ejemplo **113** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (50 mg; 0,15 mmol; 1 eq.) , 2-bromo-5-metoxianilina (31,52 mg; 0,16 mmol; 1,01 eq.) e hidróxido sódico (20 µl; 1 M; 0,02 mmol; 0,13 eq.) en agua (1,50 ml) para obtener 21,8 mg (29%) del compuesto del título como precursor (polvo amarillo). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,9 (s, 0,13H), 9,19 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,10-7,76 (m, 3H), 7,74-7,20 (m, 5H), 6,80-6,58 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,71 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 4,32 min. CL/EM: (EN+): 491,2; (EN-): 489,1.

Ejemplo 114: sal de potasio de N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-(morfolin-4-ilcarbonil)-bencenosulfonamida (114) (esquema 1)

5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento L, se obtiene el ejemplo 114 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-(morfolin-4-ilcarbonil)bencenosulfonamida (600 mg; 1,39 mmol; 1 eq.) y 3,5-dimetoxianilina (212,31 mg; 1,39 mmol; 1 eq.) en EtOH (7 ml) para obtener 237 mg (31%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (237 mg; 0,43 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (862,43 μ l; 0,50 M; 0,43 mmol; 1 eq.) permite obtener 215 mg (85%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,78 (s, 1H), 8,05-8,02 (m, 2H), 7,49-7,38 (m, 3H), 7,31 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,20-7,08 (m, 3H), 6,14-6,12 (m, 1H), 3,77 (s, 6H), 3,65-3,10 (m, 8H). HPLC (máx. absor.) 95%; tR: 4,25 min. CL/EM: CL/EM: (EN+): 550,1; (EN-): 548,2.

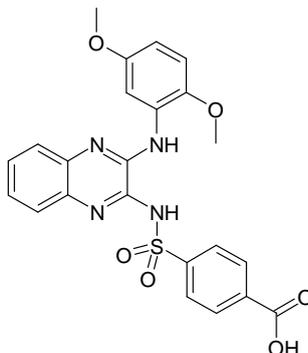
Procedimiento M**Ejemplo 115: ácido 3-[3-(2,5-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]sulfamoil]-benzoico (115)**

15 Se disuelven 3-[[3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]benzoato de metilo (30 mg; 0,061 mmol) y lentejas de NaOH (3,6 mg; 0,91 mmol) en una mezcla 1:1 de MeOH y H₂O (4 ml) y la mezcla de reacción se agita a t.a. durante toda la noche. Cuando se confirma por TLC el consumo total del éster inicial, la mezcla de reacción se acidifica con HCl 1,5 N y el precipitado se filtra y seca al vacío para obtener el ejemplo 6 como un sólido blanco (26 mg, 89%). HPLC (máx. absor.) 90%, tR: 4,15 min. CL/EM: (EN+): 481,1.

Ejemplo 116: ácido 3-[[3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]benzoico (116)

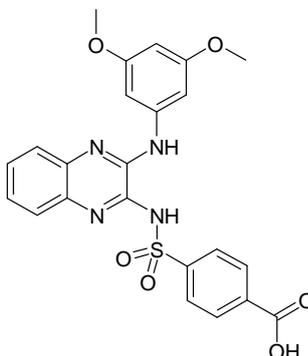
5 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **M**, se obtiene el ejemplo **116** a partir de 3-[(3-(3,5-dimetoxifenil)amino)quinoxalin-2-il]amino)sulfonil]benzoato de metilo en una mezcla 1:1 de MeOH y H₂O en presencia de NaOH (sólido amarillo, 10 mg, 15%). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 13,43 (s, 1H), 12,40 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 4H), 6,23-6,22 (m, 1H), 3,75 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 93%, tR: 4,07 min. CL/EM: (EN+): 481,1.

Ejemplo 117: ácido 4-[(3-(2,5-dimetoxifenil)amino)quinoxalin-2-il]amino)sulfonil]benzoico (117)



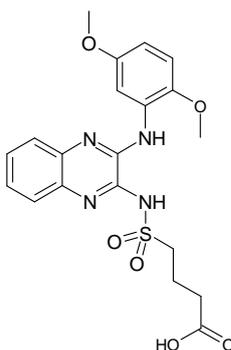
10 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **M**, se obtiene el ejemplo **117** a partir de 4-[(3-(2,5-dimetoxifenil)amino)quinoxalin-2-il]amino)sulfonil]benzoato de metilo en una mezcla 1:1 de MeOH y H₂O en presencia de NaOH (sólido verde oscuro, 10 mg, 23%). HPLC (máx. absor.) 96%, tR: 4,17 min. CL/EM: (EN+): 481,5.

Ejemplo 118: ácido 4-[(3-(3,5-dimetoxifenil)amino)quinoxalin-2-il]amino)sulfonil]benzoico (118)



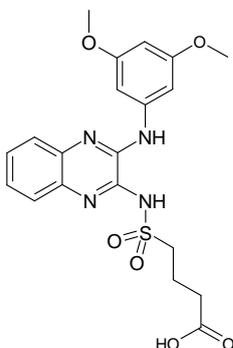
15 Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **M**, se obtiene el ejemplo **118** a partir de 4-[(3-(3,5-dimetoxifenil)amino)quinoxalin-2-il]amino)sulfonil]benzoato de metilo en una mezcla 1:1 de MeOH y H₂O en presencia de NaOH (sólido amarillo, 10 mg, 15%). HPLC (máx. absor.) 97%, tR: 4,06 min. CL/EM: (EN+): 481,5.

Ejemplo 119: ácido 4-[(3-(2,5-dimetoxifenil)amino)quinoxalin-2-il]amino)sulfonil]butanoico (119)



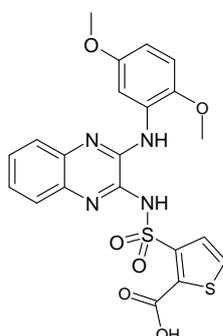
Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **M**, se obtiene el ejemplo **119** a partir de 4-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]butanoato de metilo en una mezcla 1:1 de MeOH y H₂O en presencia de NaOH (sólido verde oscuro, 10 mg, 30%). HPLC (máx. absor.) 99%, tR: 3,82 min. CL/EM: (EN+): 447,1.

5 **Ejemplo 120: ácido 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]butanoico (120)**



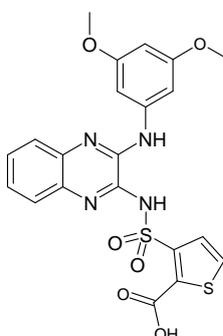
Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **M**, se obtiene el ejemplo **120** a partir de 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]butanoato de metilo en una mezcla 1:1 de MeOH y H₂O en presencia de NaOH (sólido amarillo, 10 mg, 20%). HPLC (máx. absor.) 99%, tR: 3,71 min. CL/EM: (EN+): 447,1.

10 **Ejemplo 121: ácido 3-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]tiofen-2-carboxílico (121)**

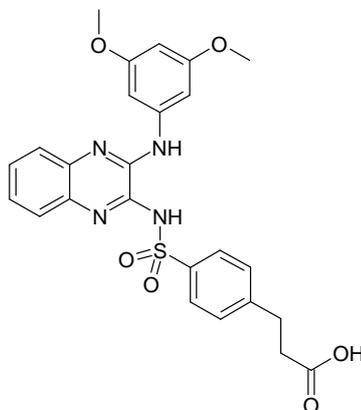


Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **M**, se obtiene el ejemplo **121** a partir de 3-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]tiofen-2-carboxilato de metilo en una mezcla 1:1 de MeOH y H₂O en presencia de NaOH (sólido amarillo, 8 mg, 28%). HPLC (máx. absor.) 97%, tR: 4,07 min. CL/EM: (EN+): 485.

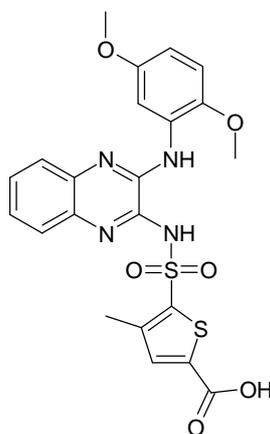
15 **Ejemplo 122: ácido 3-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]tiofen-2-carboxílico (122)**



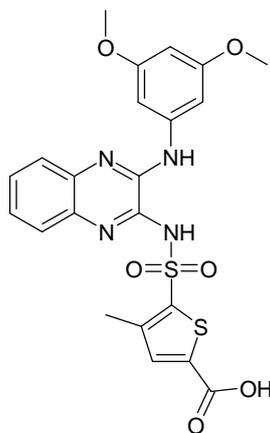
Siguiendo el protocolo general indicado en el procedimiento **M**, se obtiene el ejemplo **122** a partir de 3-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]tiofen-2-carboxilato de metilo en una mezcla 1:1 de MeOH y H₂O en presencia de NaOH (sólido amarillo, 14 mg, 59%). HPLC (máx. absor.) 94%, tR: 3,95 min. CL/EM: (EN+): 487,5.

Procedimiento N**Ejemplo 123: ácido 3-{4-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil}fenil}propanoico (123)**

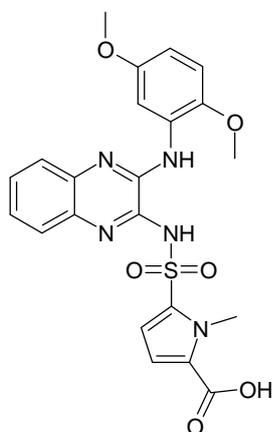
5 Se disuelven 3-{4-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil}propanoato de metilo (50 mg; 0,10 mmol; 1 eq.) e hidróxido de litio monohidrato (20,1 mg; 0,48 mmol; 5 eq.) en THF (1 ml) y agua (1 ml) y la solución de color amarillo se calienta hasta 50 °C durante 1 h. Se añade HCl 1 N hasta alcanzar un pH ácido y el precipitado formado se recoge mediante filtración y, a continuación, se lava con agua hasta que se neutraliza. El sólido se seca al vacío a 40 °C durante toda la noche lo que permite obtener 38,1 mg (78%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,30-11,95 (m, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,95-7,82 (sa, 1H), 7,60-7,50 (m, 1H), 7,48-7,23 (m, 6H), 6,23 (s, 1H), 3,75 (s, 6H), 2,88 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 7,5 Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 100%; tR: 4,10 min. CL/EM: (EN+): 509,4; (EN-): 507,4.

Ejemplo 124: ácido 5-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]-4-metiltiofen-2-carboxílico (124)

15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento N, se obtiene el ejemplo 124 a partir de 5-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]-4-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (64 mg; 0,12 mmol; 1 eq.) e hidróxido de litio monohidrato (26,1 mg; 0,62 mmol; 5 eq.) en THF (1 ml) y agua (1 ml) para obtener 62,6 mg (100%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 13,62 (sa, 1H), 12,76 (sa, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,47-7,34 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 4,51 min. CL/EM: (EN+): 501,3; (EN-): 499,3.

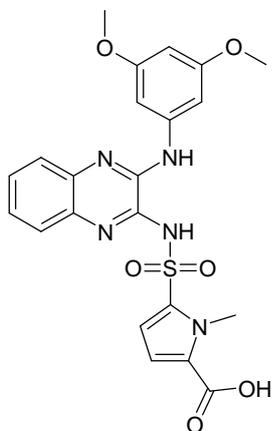
Ejemplo 125: Ácido 5-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]-4-metiltiofen-2-carboxílico (125)

5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **N**, se obtiene el ejemplo **125** a partir de 5-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]-4-metiltiofen-2-carboxilato de metilo (99,4 mg; 0,18 mmol; 1 eq.) e hidróxido de litio monohidrato (37,74 mg; 0,90 mmol; 5 eq.) en THF (1,5 ml) y agua (1,5 ml) para obtener 82,1 mg (91%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 13,56 (sa, 1H), 12,58 (sa, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,89 (sa, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,32 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,26 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 3,77 (s, 6H), 2,47 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 4,20 min. CL/EM: (EN+): 501,4; (EN-): 499,3.

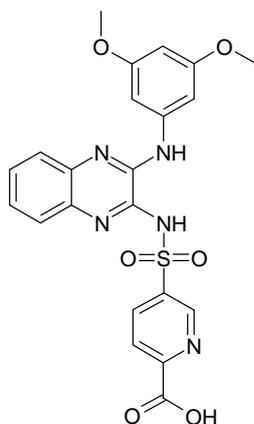
10 Ejemplo 126: sal dipotásica del ácido 5-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (126)

15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **N**, se obtiene el ejemplo **126** a partir de 5-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (108,3 mg; 0,22 mmol; 1 eq.) e hidróxido de litio monohidrato (45,67 mg; 1,09 mmol; 5 eq.) en THF (2 ml) y agua (1,5 ml) para obtener 102,3 mg (97%) del compuesto del título como un polvo verde. El tratamiento del precursor (91,2 mg; 0,19 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (754,5 µl; 0,5 M; 0,38 mmol; 2 eq.) permite obtener 108,1 mg (100%) del compuesto del título como un polvo verde. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,31 (s, 1H), 8,83 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,43-7,35 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,20-7,05 (m, 3H), 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 3,96 min. CL/EM: (EN+): 484,4; (EN-): 482,4.

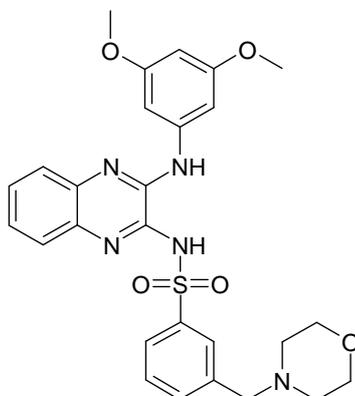
20

Ejemplo 127: sal dipotásica del ácido 5-[[{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}amino)sulfonil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (127)

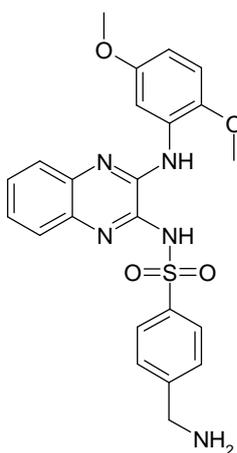
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **N**, se obtiene el ejemplo **127** a partir de 5-[[{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}amino)sulfonil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (94,2 mg; 0,19 mmol; 1 eq.) e hidróxido de litio monohidrato (39,72 mg; 0,95 mmol; 5 eq.) en THF (2 ml) y agua (1,5 ml) para obtener 87,1 mg (95%) del compuesto del título como un polvo amarillo. El tratamiento del precursor (76,9 mg; 0,16 mmol; 1 eq.) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (636,19 μ l; 0,5 M; 0,32 mmol; 2 eq.) permite obtener 87,1 mg (98%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,85 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,21-7,13 (m, 2H), 7,09 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,11 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 97%; tR: 3,88 min. CL/EM: (EN+): 484,5; (EN-): 482,5.

Ejemplo 128: ácido 5-[[{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}amino)sulfonil]piridin-2-carboxílico (128)

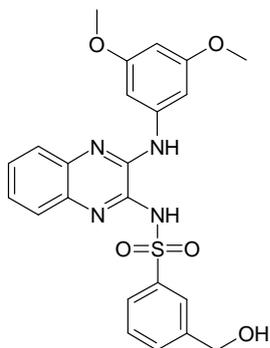
15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **N**, se obtiene el ejemplo **128** a partir de 5-[[{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}amino)sulfonil]piridin-2-carboxilato de metilo (200 mg; 0,4 mmol; 1 eq.) e hidróxido monohidrato (84,68 mg; 2,02 mmol; 5 eq.) en THF (15 ml) y agua (5 ml) para obtener 185 mg (95%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,36 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,99 (m, 1H), 8,62 (dd, J = 9 y 3 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,35 (m, 4H), 6,24 (m, 1H), 3,76 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 98,5%; tR: 4,04 min. CL/EM: (EN+): 482,2; (EN-): 480,2.

Procedimiento O**Ejemplo 129: N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-(morfolin-4-ilmetil)benzenosulfonamida (129)**

5 Se resuspende N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-(morfolin-4-ilcarbonil)benzenosulfonamida (184 mg; 0,33 mmol; 1 eq.) en THF (8 ml) y se añade gota a gota hidruro de litio y aluminio (669,57 μ l; 1 M; 0,67 mmol; 2 eq.). La solución se agita a t.a. durante 1 h y 30 min. La reacción se detiene mediante la adición de 25,4 μ l de agua, 25,4 μ l de NaOH 1 N y, a continuación, 25,4 μ l de agua 3 veces y el precipitado formado se filtra a través de celite. El filtrado se evapora y, a continuación, el residuo oleoso se recoge con agua y se neutraliza con HCl 0,1 N. Después de 1 h a 4 °C el precipitado formado se filtra y se seca a 40 °C al vacío durante toda la noche para obtener 50 mg (28%) del precursor como un sólido amarillo. El tratamiento del precursor (50 mg; 0,09 mmol; 1 eq.) con HCl en MeOH (373,4 μ l; 1,25 M; 0,47 mmol; 5 eq.) permite obtener 38 mg (71%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,38 (sa, 1H), 10,66 (sa, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,20-8,17 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 4H), 6,24-6,23 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,90-3,77 (m, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,71-3,56 (m, 2H), 3,31-2,96 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 3,54 min. CL/EM: (EN+): 536,3; (EN-): 534,4.

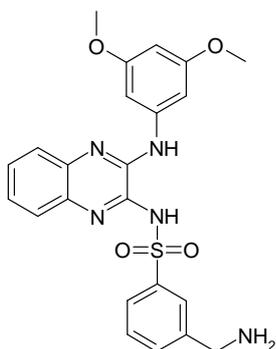
Ejemplo 131: sal HCl de 4-(aminometil)-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}benzenosulfonamida (131)

20 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento O, se obtiene el ejemplo 131 a partir de 4-ciano-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}benzenosulfonamida (110 mg; 0,24 mmol; 1 eq.) e hidruro de litio y aluminio (0,48 ml; 1 M; 0,48 mmol; 2 eq.) en THF (3 ml) para obtener el compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor como HCl en MeOH permite obtener 75 mg (63%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,59 (sa, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,63-8,48 (m, 1H), 8,40-8,15 (m, 1H), 8,10 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,94 (sa, 1H), 7,80-7,55 (m, 3H), 7,48-7,30 (m, 2H), 7 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,59 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 4,20-4,90 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 5 protones intercambiables. HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 3,25 min. CL/EM: (EN+): 466,5; (EN-): 464,4; 1,48 min; 100%.

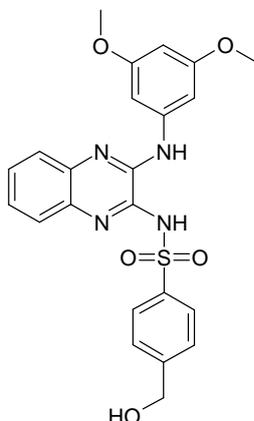
Ejemplo 132: N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida (132)

5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **O**, se obtiene el ejemplo **132** a partir de 3-[[3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]benzoato de metilo (150 mg; 0,30 mmol; 1 eq.) e hidruro de litio y aluminio (333,65 μ l; 1 M; 0,33 mmol; 1,10 eq.) en THF (8 ml) para obtener 139 mg (98%) del compuesto del título como precursor (polvo amarillo claro). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (td, J = 1,9, 7,2 Hz, 1H), 7,40-7,26 (m, 6H), 7,16-7,06 (m, 2H), 6,13-6,12 (m, 1H), 5,24 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,77 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 98,5%; tR: 3,93 min. CL/EM: (EN+): 467,4; (EN-): 465,4.

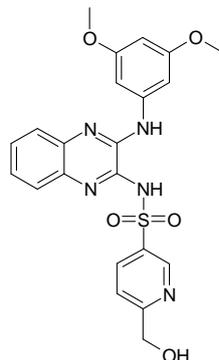
10 **Ejemplo 133: sal HCl de 3-(aminometil)-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (133)**



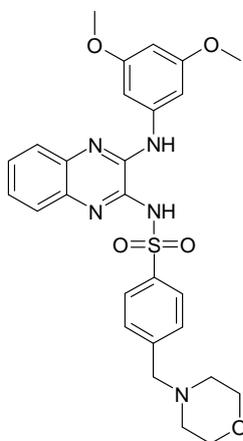
15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **O**, se obtiene el ejemplo **133** a partir de 3-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (300 mg; 0,65 mmol; 1 eq.) e hidruro de litio y aluminio (1300,11 μ l; 1 M; 1,3 mmol; 2 eq.) en THF (8 ml) para obtener 150 mg (50%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (150 mg; 0,32 mmol; 1 eq.) con HCl en MeOH (1,29 ml; 1,25 M; 1,61 mmol; 5 eq.) permite obtener 64 mg (40%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 12,37 (sa, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,27-8,12 (m, 4H), 7,91 (s, 1H), 7,70-7,56 (m, 3H), 7,37-7,32 (m, 4H), 6,23 (s, 1H), 4,17-4,11 (m, 2H), 3,75 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 98,5%; tR: 3,12 min. CL/EM: (EN+): 466,4; (EN-): 464,4.

Ejemplo 134: N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-(hidroximetil)bencenosulfonamida (134)

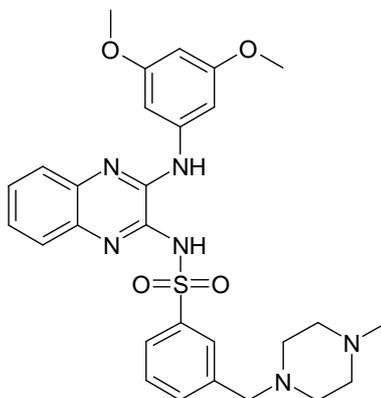
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **O**, se obtiene el ejemplo **134** a partir de 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]benzoato de metilo (150 mg; 0,30 mmol; 1 eq.) e hidruro de litio y aluminio (333,65 μ l; 1 M; 0,33 mmol; 1,1 eq.) en THF (8 ml) para obtener 64 mg (45%) del compuesto del título como precursor (polvo amarillo). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 12,23 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,37-7,33 (m, 4H), 6,17-6,16 (m, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,75 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 100%; tR: 3,88 min. CL/EM: (EN+): 467,3; (EN-): 465,3.

Ejemplo 135: N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-(hidroximetil)piridin-3-sulfonamida (135)

10
15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **O**, se obtiene el ejemplo **135** a partir de 5-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]piridin-2-carboxilato de metilo (220 mg; 0,44 mmol; 1 eq.) e hidruro de litio y aluminio (0,49 ml; 1 M; 0,49 mmol; 1,1 eq.) en THF (8 ml) a -78°C para obtener 120 mg (58%) del compuesto del título como precursor (polvo amarillo). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,25 (m, 2H), 7,64 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,05 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,76 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 71%; tR: 3,88 min. CL/EM: EM: (EN+): 468,5 y (EN-): 466,5.

Ejemplo 136: sal HCl de N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-(morfolin-4-ilmetil)benzenosulfonamida (136)

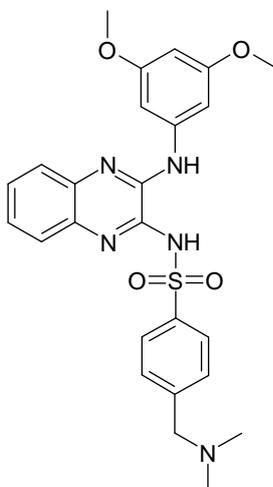
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **O**, se obtiene el ejemplo **136** a partir de N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-(morfolin-4-ilcarbonil)benzenosulfonamida (165 mg; 0,3 mmol; 1 eq.) e hidruro de litio y aluminio (600,43 μ l; 1 M; 0,6 mmol; 2 eq.) en THF (7 ml) para obtener 98 mg (61%) el compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor benzenosulfonamida (97 mg; 0,18 mmol; 1 eq.) con HCl en MeOH (724,39 μ l; 1,25 M; 0,91 mmol; 5 eq.) permite obtener 96 mg (93%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,32 (sa, 1H), 10,54 (sa, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 4H), 6,23 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,97-3,85 (m, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,28-3,01 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 3,61 min. CL/EM: (EN+): 536,3; (EN-): 534,2.

Ejemplo 137: sal HCl de N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzenosulfonamida (137)

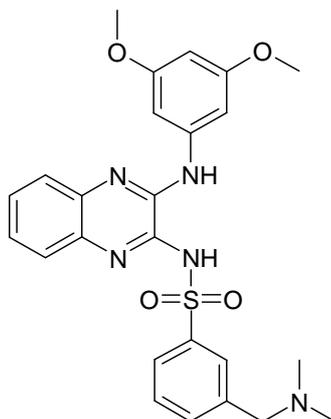
15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **O**, se obtiene el ejemplo **137** a partir de N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]benzenosulfonamida (267 mg; 0,47 mmol; 1 eq.) e hidruro de litio y aluminio (949,08 μ l; 1 M; 0,95 mmol; 2 eq.) en THF (10 ml) para obtener 211 mg (81%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor benzenosulfonamida (211 mg; 0,38 mmol; 1 eq.) con HCl en MeOH (1845,93 μ l; 1,25 M; 2,31 mmol; 6 eq.) permite obtener 184 mg (77%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (, H), 12,31 (sa, 1H), 9,91 (sa, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,12-8,05 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 3H), 7,42-7,33 (m, 4H), 6,25-6,23 (m, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,75-3,25 (m, 6H), 3,10-2,85 (m, 4H), 2,71 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 100%; tR: 3,33 min. CL/EM: (EN+): 549,4; (EN-): 547,3. Análisis de CHN: [C₂₈H₃₂N₆O₄S-2,0 HCl-0,8 H₂O] Calculado: C 52,88%, H 5,64%, N 13,21%; Encontrado C 52,94%, H 5,63%, N 13,21%.

20

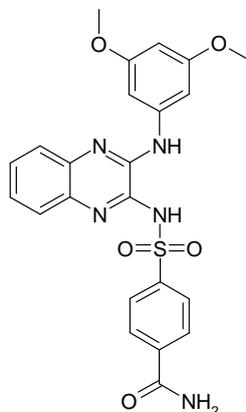
25

Ejemplo 138: sal HCl de N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-[(dimetilamino)metil]bencenosulfonamida (138)

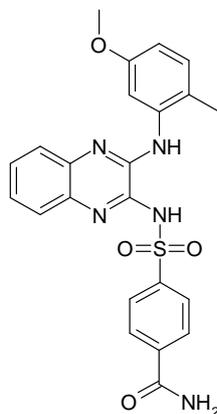
5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **O**, se obtiene el ejemplo **138** a partir de 4-[[3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonyl]-N,N-dimetilbenzamida (155 mg; 0,31 mmol; 1 eq.) e hidruro de litio y aluminio (610,75 μ l; 1 M; 0,61 mmol; 2 eq.) en THF (5 ml) para obtener 84 mg (56%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor bencenosulfonamida (84 mg; 0,17 mmol; 1 eq.) con HCl en MeOH (680,73 μ l; 1,25 M; 0,85 mmol; 5 eq.) permite obtener 93 mg (103%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 12,35 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 4H), 6,24-6,23 (m, 1H), 4,33 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 2,69 (d, J = 4,9 Hz, 6H). HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 3,53 min. CL/EM: (EN+): 494,3; (EN-): 492,2.

Ejemplo 139: sal HCl de N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-[(dimetilamino)metil]bencenosulfonamida (139)

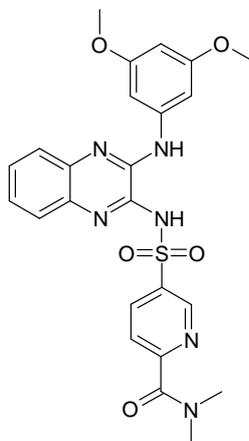
15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **O**, se obtiene el ejemplo **139** a partir de 3-[[3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonyl]-N,N-dimetilbenzamida (102 mg; 0,2 mmol; 1 eq.) e hidruro de litio y aluminio (401,91 μ l; 1 M; 0,4 mmol; 2 eq.) en THF (5 ml) para obtener 56 mg (56,5%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor bencenosulfonamida (56 mg; 0,11 mmol; 1 eq.) con HCl en MeOH (453,82 μ l; 1,25 M; 0,57 mmol; 5 eq.) permite obtener 52 mg (86,5%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 12,39 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 4H), 6,24-6,22 (m, 1H), 4,37 (da, 2H), 3,75 (s, 6H), 2,70 (da, 6H). HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 3,53 min. CL/EM: (EN+): 494,2; (EN-): 492,2.

Procedimiento P**Ejemplo 140: sal de sodio de 4-[[3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]benzamida (140)**

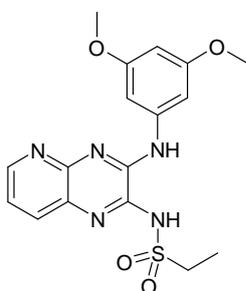
5 Se disuelve 4-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (101,2 mg; 0,22 mmol; 1 eq.) en hidróxido sódico acuoso (0,5 ml) 5 N y EtOH (0,5 ml) y la solución se calienta hasta 80 °C durante toda la noche. La solución se deja enfriar y el solvente se elimina. El residuo sólido se recoge en un volumen pequeño de EtOH y se calienta a reflujo. Después de enfriar a 4 °C, el precipitado formado se recoge por filtración, se lava con EtOH y se seca a 40 °C durante toda la noche. La recristalización en ACN permite obtener 45,4 mg (41%) del compuesto del título como una sal de sodio (polvo amarillo claro). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,17-7,01 (m, 2H), 6,12 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 3,77 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 98,5%; tR: 4,06 min. CL/EM: (EN+): 481,2; (EN-): 479,2, 1,35 min, 99,5%.

Ejemplo 141: sal de sodio de 4-[[3-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]benzamida (141)

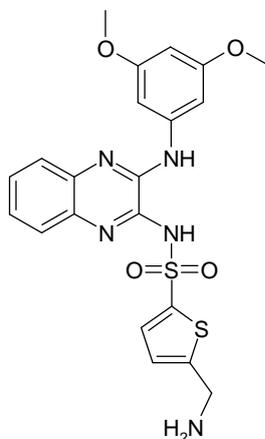
15 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento P, se obtiene el ejemplo 141 a partir de 4-ciano-N-{3-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (113 mg; 0,25 mmol; 1 eq.) e hidróxido sódico acuoso (0,5 ml) 5 N en EtOH (1 ml) para obtener 97 mg (79%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,95-6,86 (m, 3H), 6,29 (dd, J = 2,6, 8,3 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 98%; tR: 4,39 min. CL/EM: (EN+): 465,3; (EN-): 463,1.

Procedimiento Q**Ejemplo 145: 5-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida (145)**

- 5 Siguiendo el protocolo indicado en el procedimiento **Q**, se obtiene el ejemplo **145** a partir del ácido 5-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]piridin-2-carboxílico (100 mg; 0,21 mmol; 1 eq.), EDC-HCl (43,80 mg; 0,23 mmol; 1,1 eq.), HOBT (30,87 mg; 0,23 mmol; 1,1 eq.), DIEA (52,29 μ l; 0,31 mmol; 1,5 eq.) y dimetilamina (103,84 μ l; 2 M; 0,21 mmol; 1 eq.) en THF (4,5 ml) para obtener 102 mg (96,5%) del compuesto del título como precursor (polvo amarillo). RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 12,41 (sa, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,56-8,53 (m, 1H), 7,85-7,53 (m, 3H), 7,35-7,30 (m, 4H), 6,21 (ta, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 4,13 min. CL/EM: (EN+): 509,2; (EN-): 507,1.

Ejemplo 148: sal de potasio de N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]pirido[2,3-b]pirazin-2-il)etanosulfonamida (148)

- 15 Una suspensión de 2,3-dicloro-pirido[2,3-b]pirazina (200 mg; 1 mmol; 1 eq.), etanosulfonamida (109,1 mg; 1 mmol; 1 eq.), 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno en poliestireno HL (862 mg; 2,5 mmol; 2,5 eq.) y NaI (149,87 mg; 1 mmol; 1 eq.) en DMA (5 ml) se calienta a 100 °C en el microondas durante 1 hora a alta absorbancia. Se añaden HCl en dioxano (374,9 μ l; 4 M; 1,5 mmol; 1,5 eq.) y, a continuación, 3,5-dimetoxianilina (765,8 mg; 5 mmol; 5 eq.) y la mezcla de reacción resultante se calienta a 170 °C en el microondas durante 30 min. El polímero se recoge por filtración, se lava con DMA y el solvente se evapora a presión reducida. El producto se extrae con EtOAc, la capa orgánica se lava con salmuera y se seca sobre MgSO_4 y, a continuación, se concentra prácticamente a sequedad.
- 20 El residuo se purifica mediante HPLC preparativa para obtener 69,4 mg (18%) del compuesto del título como precursor. El precursor (58,6 mg; 0,15 mmol; 1 eq.) se resuspende en agua (2 ml), a continuación se añade hidróxido de potasio (300,9 μ l; 0,50 M; 0,15 mmol; 1 eq.) y la mezcla se liofiliza para obtener 64 mg (99%) del compuesto del título como un polvo amarillo. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,92 (s, 1H), 8,34 (dd, $J = 4,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 7,14 (dd, $J = 7,9, 4,5$ Hz, 1H), 6,16 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,40 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 99%; tR: 2,87 min. CL/EM: (EN+): 390,3; (EN-): 388,3.
- 25

Ejemplo 150: sal HCl de 5-(aminometil)-N-(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)tiofen-2-sulfonamida (150)

5 Se resuspende N-(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)-5-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]tiofen-2-sulfonamida (584 mg; 0,97 mmol; 1 eq.) en EtOH (10 ml) y, a continuación, se añade hidrato de hidrazina (0,14 ml; 2,91 mmol; 3 eq.). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 5 días. La mezcla se filtra y se lava con ACN y, a continuación, se recrystaliza en EtOH para obtener, tras secar al vacío, 184 mg (40%) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (50 mg; 0,11 mmol; 1 eq.) con HCl en MeOH (84,82 µl; 1,25 M; 0,11 mmol; 1 eq.) permite obtener 20 mg (37%) del compuesto del título como un sólido amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,28 (sa, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,27 (sa, 2H), 7,94-7,85 (m, 1H), 7,84 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 4H), 7,19 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,18 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 4,23-4,16 (m, 2H), 3,70 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 95,99%; tR: 3,16 min. CL/EM: (EN+): 472,5; (EN-): 470,4.

Ejemplo A: Ensayos biológicos

15 La eficacia de los compuestos de la invención para inhibir la fosforilación de lípidos inducida por PI3K puede comprobarse en el siguiente ensayo de unión.

20 El ensayo combina la tecnología de ensayo de proximidad de centelleo (SPA, por sus siglas en inglés, Amersham) con la capacidad de la neomicina (un antibiótico policatiónico) para unirse a fosfolípidos con alta afinidad y especificidad. El ensayo de proximidad de centelleo se basa en las propiedades de isótopos de emisión débil (como, ³H, ¹²⁵I, ³³P). Las microesferas SPA recubiertas con neomicina permiten la detección de sustratos lipídicos fosforilados tras la incubación con PI3K recombinante y ATP radiactivo en el mismo pocillo, capturando los fosfolípidos radiactivos en las microesferas SPA mediante su unión específica a neomicina.

25 A una placa MTP de 96 pocillos que contienen 10 µl del compuesto problema de fórmula (I) (solubilizado en DMSO al 10%; hasta obtener un concentración de 100; 25; 5,0; 1,25; 0,312; 0,078; 0,0195; 0,00488; 0,00122 y 0,0003 µM del compuesto problema), se le añaden los siguiente componentes del ensayo: **1**) 10 µl de micelas lipídicas, **2**) 20 µl de tampón quinasa ([³³P]γ-ATP 162 µM/300 nCi, MgCl₂ 2,5 mM, DTT 2,5 mM, Na₃VO₄ 25 µM en Hepes 40 mM, pH 7,4) y **3**) 10 µl (100 ng) de GST-PI3δ humana recombinante (en Hepes 40 mM, pH 7,4, etilenglicol al 4%). Tras la incubación a temperatura ambiente durante 120 minutos, con agitación suave, la reacción se detiene mediante la adición de 200 µl de una solución que contiene 250 µg de microesferas SPA de PVT recubiertas de neomicina, ATP 60 mM y EDTA 6,2 mM en PBS. El ensayo se incuba adicionalmente a temperatura ambiente durante 60 minutos con agitación suave para permitir la unión de los fosfolípidos a las microesferas SPA con neomicina. Tras la precipitación de las microesferas SPA de PVT recubiertas con neomicina durante 5 minutos a 1500 x g, el PtdIns(3)P radiactivo se cuantifica mediante recuento de centelleo en un contador de placas MicroBeta™ de Wallac.

35 Los valores indicados en la tabla I a continuación se refieren a la IC₅₀ (µM) con respecto a PI3K, es decir, la cantidad necesaria para obtener una inhibición del 50% de dicho objetivo. Dichos valores muestran una considerable potencia inhibitoria de los compuestos de pirazina con respecto a PI3K.

A continuación, en la tabla I se recogen ejemplos de actividades inhibitorias de los compuestos de la invención.

Tabla I: Valores de IC₅₀ de los derivados de pirazina frente a PI3K

<i>Ejemplo N.º</i>	<i>PI3K IC₅₀ (µM)</i>
29	0,240
13	0,080
11	0,430
86	0,073
65	0,056
138	0,027

Ejemplo B: Fosforilación de PKB/Akt inducida por SCF en mastocitos.

5 **Protocolo:** Se aislaron células primarias de médula ósea de ratones de fenotipo salvaje de 4 a 8 semanas de edad y se derivaron a mastocitos mediante la incubación con medio que contenía 20 ng/ml de factor de células madre (SCF, por sus siglas en inglés) (PeproTech, Suiza) y 20 ng/ml de IL-3 (PeproTech, Suiza) durante al menos 4 semanas. La confirmación de la expresión de marcadores de superficie específicos de mastocitos se realizó mediante análisis por FACS usando anticuerpos frente a c-kit (anticuerpo de ratón anti-cKit-PE; Pharmingen). Las células se mantuvieron en cultivo en presencia de SCF e IL-3. Para inducir la fosforilación de PKB/Akt, los mastocitos se resuspendieron a $2,5 \times 10^6$ células/ml y se cultivaron en medio sin SCF ni IL-3 durante 24 h. Tras la incubación previa con los compuestos o con DMSO al 1% durante 20 minutos, las células se activaron con 20 ng/ml de SCF durante 15 minutos a 37 °C, se fijaron en paraformaldehído al 1,5% durante 20 minutos y se permeabilizaron con Tritón X-100 al 0,2% durante 10 minutos a temperatura ambiente. La fosforilación de PKB/Akt se visualizó usando anticuerpos anti-Akt específicos de fosfo-Ser-473 (Cell Signaling) y protocolos de FACS convencionales.

Resultados: *Inhibición de la fosforilación de Akt inducida por SCF*

A continuación, en la tabla II se recogen ejemplos de las actividades inhibitoras de los compuestos de la invención.

Tabla II

<i>Ejemplo N.º</i>	<i>IC50 µM</i>
150	0,09
131	0,15
138	0,18
134	0,21
139	0,27
39	0,35
149	0,39

(continuación)

<i>Ejemplo N.º</i>	<i>IC50 μM</i>
137	0,40
20	0,41
135	0,54
132	0,68
109	0,82
65	1,19
106	1,22
136	1,22
95	1,60
38	1,89
56	2,42

Ejemplo C: Fosforilación de Akt inducida por IgM en células B**5** **Protocolo:**Estimulación *in vitro*:

Se prepararon células mononucleares de sangre periférica (PBMC) a partir de una capa leucoplaquetaria (Hospital de Ginebra) tras un gradiente de Ficoll (Ficoll-Paque™ Plus PHARMACIA ref: 17-1440-03).

10 La concentración de células se ajustó a 10^6 células por ml en medio RPMI (GIBCO Ref: 72400-21) sin suero. Antes de la estimulación se incubaron 90 μ l de la suspensión de PBMC con 10 μ l del compuesto diluido en una placa de 96 pocillos de fondo redondo durante 20 minutos a 37 °C.

Para la activación de células B se añadieron a cada pocillo 30 μ l de Fab'2 de cabra anti-IgM (Jackson Immunoresearch) a 10 μ g/ml. Después de 5 minutos, la activación celular se detuvo con paraformaldehído al 4% (10 minutos a temperatura ambiente).

15 A continuación, las PBMC fijadas se trataron durante 20 minutos con Triton al 0,15%, se lavaron dos veces con PBS y se permeabilizaron con metanol al 50% durante 15 minutos.

Tinción de la superficie:

Las PBMC se lavaron dos veces con PBS, se resuspendieron en PBS-FCS al 4% y se incubaron con anti-P-Akt (dilución 1/100) durante una hora a temperatura ambiente.

20 Después de un lavado, las PBMC se tiñeron además durante 30 minutos con una mezcla de anti-CD19-PE (BD Biosciences), anti-IgM-FITC (BD Biosciences) y anticuerpo de cabra anti-IgG de conejo-Alexa 647 (sonda molecular).

Análisis por citometría de flujo

Después del lavado, las PBMC (células mononucleares de sangre periférica) se analizaron en un aparato FACSCalibur (BD Biosciences) equipado con un láser de helio-neón 633, o se conservaron a 4 °C para su análisis posterior. Se obtuvieron 5×10^5 eventos de células B por muestra en la región positiva para CD19.

5 Para el análisis se aplicó un umbral al histograma de P-Akt de los linfocitos CD19+IgM+ procedentes de las muestras no estimuladas y se determinó el porcentaje de células por encima de dicho umbral para cada muestra.

Resultados: Inhibición de la fosforilación de Akt inducida por IgM

A continuación, en la tabla III se recogen ejemplos de actividades inhibitoras de los compuestos de la invención.

Tabla III

Ejemplo N.º	IC50 μ M
150	0,007
39	0,011
131	0,013
138	0,016
65	0,021
20	0,024
15	0,026
111	0,026
139	0,027
13	0,03
14	0,034
137	0,04
38	0,04
42	0,11
110	0,14
101	0,15
129	0,29
136	0,37

10 **Ejemplo D: Anafilaxia cutánea pasiva (ACP).**

Protocolo:

Se inyectaron ratones Balb/c hembras (Elevage Janvier) (8 semana de edad) por vía intradérmica con IgE anti-DNP (50 ng en 20 μ l, i.d., 2 sitios de inyección) en los lomos afeitados. Veinticuatro horas después recibieron una

inyección intravenosa de DNP-albúmina sérica humana (50 µg/ratón) y azul de Evans (25 mg/kg) mediante inyección retroorbital. A los treinta minutos los animales fueron sacrificados y se extirpó la piel del lomo. El colorante extravasado (diámetro del sacabocados: 5 mm) se extrajo a partir de 2 sacabocados con 0,4 ml de formamida y se cuantificaron mediante fluorescencia (E1: 585 nm, E2: 660 nm).

- 5 Los inhibidores se administraron por vía oral a dosis de 30 mg/kg 2 horas antes de la inyección de DNP-albúmina sérica humana y azul de Evans.

Resultados:

Usando este protocolo, el ejemplo 65 muestra una inhibición del 84% de la permeabilidad vascular a 30 mg/kg.

Ejemplo E: Preparación de una formulación farmacéutica

10 Formulación 1: comprimidos

Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada 1:2. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto de pirazina activo por comprimido) en una prensa de comprimidos.

15 Formulación 2: cápsulas

Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como un polvo seco con un diluyente de almidón en una proporción en peso aproximada 1:1. La mezcla se carga dentro de cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto de pirazina activa por cápsula).

Formulación 3: líquido

- 20 Un compuesto de fórmula (I) (1250 mg), sacarosa (1,75 g) y goma de xantano (4 mg) se mezclan, se pasan a través de un tamiz U.S. n.º 10 mesh y, a continuación, se mezclan con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua. Se diluyen benzoato sódico (10 mg), un saborizante y un colorante en agua y se añade con agitación. A continuación se añade agua suficiente para obtener un volumen total de 5 ml.

25 Formulación 4: comprimidos

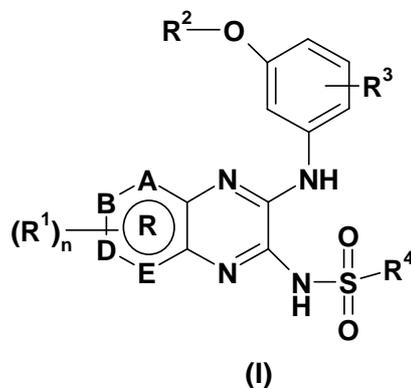
Un compuesto de fórmula (I) se mezcla como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada 1:2. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto de pirazina activo) en una prensa de comprimidos.

30 Formulación 5: inyección

Un compuesto de fórmula (I) se disuelve en un medio acuoso inyectable de solución salina tamponada a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de pirazina según la fórmula (I)



donde:

5 A, B, D y E son C, o

A es N; B, D y E son C, o

A, B y E son C; D es N, de modo que el anillo R es un anillo aromático;

R¹ se selecciona entre H; halógeno, nitro, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido y alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

10 R² se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido y alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

R³ se selecciona entre H, halógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

15 R⁴ se selecciona entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquil C₁-C₆ fenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, aril alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxicarbonil alquil C₁-C₆ fenil opcionalmente sustituido, heteroaril alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquil C₃-C₈ alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquil alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, aril alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido y heteroaril alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4;

25 donde «opcionalmente sustituido» se refiere a grupos opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por «alquilo C₁-C₆», «alqueno C₂-C₆», «alquino C₂-C₆», «cicloalquilo», «heterocicloalquilo», «alquil C₁-C₆ arilo», «alquil C₁-C₆ heteroarilo», «alquil C₁-C₆ cicloalquilo», «alquil C₁-C₆ heterocicloalquilo», «amino», «amonio», «acilo», «alcoxi», «acilamino», «aminocarbonilo», «alcoxicarbonilo», «ureido», «arilo», «carbamato», «heteroarilo», «sulfinilo», «sulfonilo», «alcoxi», «sulfanilo», «halógeno», «carboxi», trihalometilo, ciano, hidrox, mercapto, nitro;

donde

30 «alcoxi» se refiere al grupo -O-R donde R incluye «alquilo C₁-C₆» o «arilo» o «heteroarilo» o «aril alquilo C₁-C₆» o «heteroaril alquilo C₁-C₆».

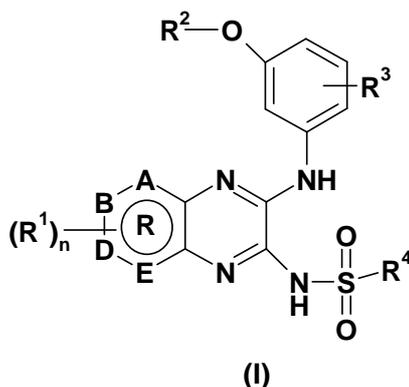
«arilo» se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo o varios anillos condensados.

«heteroarilo» se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico o un grupo heteroaromático con un anillo fusionado bicíclico o tricíclico,

así como sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, formas racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso como medicamento.

5

2. Un derivado de pirazina según la fórmula (I),



donde:

A, B, D y E son C, o

10 A es N; B, D y E son C, o

A, B y E son C; D es N, de modo que el anillo R es un anillo aromático;

R¹ se selecciona entre H; halógeno, nitro, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido y alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

15 R² se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido y alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

R³ se selecciona entre H, halógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

20 R⁴ se selecciona entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquil C₁-C₆ fenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, aril alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxycarbonil alquil C₁-C₆ fenilo opcionalmente sustituido, heteroaril alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquil C₃-C₈ alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heterocicloalquil alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, aril alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido y heteroaril alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

25

n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4;

donde «opcionalmente sustituido» se refiere a grupos opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por «alquilo C₁-C₆», «alqueno C₂-C₆», «alquino C₂-C₆», «cicloalquilo», «heterocicloalquilo», «alquil G-C₆ arilo», «alquil C₁-C₆ heteroarilo», «alquil C₁-C₆ cicloalquilo», «alquil C₁-C₆ heterocicloalquilo», «amino», «amonio», «acilo», «alcoxi», «acilamino», «aminocarbonilo», «alcoxycarbonilo», «ureido», «arilo», «carbamato», «heteroarilo», «sulfino», «sulfonilo», «alcoxi», «sulfanilo», «halógeno», «carboxi», trihalometilo, ciano, hidrox, mercapto, nitro,

30

donde

«alcoxi» se refiere al grupo -O-R donde R incluye «alquilo C₁-C₆» o «arilo» o «heteroarilo» o «aril alquilo G-C₆» o «heteroaril alquilo C₁-C₆».

35

«arilo» se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo o varios anillos condensados,

«heteroarilo» se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico,

5 con la primera condición de que cuando R⁴ sea tiofenilo, no se seleccione entre el grupo compuesto por tiofenilo no sustituido, cloro-5-tiofenilo no sustituido y bromo-5-tiofenilo no sustituido;

10 con la segunda condición de que cuando R⁴ sea un fenilo, sea un fenilo monosustituido que no se seleccione entre el grupo compuesto por p-bromofenilo, p-metoxifenilo, p-etoxifenilo, o-, -m- o -p-clorofenilo; m- o -p-metilfenilo, o- o p-fluorofenilo; o-CF₃-fenilo; p- o m-nitrofenilo; p-NHAc-fenilo y p-aminofenilo; o sea un fenilo multisustituido que no se seleccione entre el grupo compuesto por m-, p-dimetilfenilo; m-, m-dimetilfenilo; o-, p-dimetilfenilo; o-, m-dimetilfenilo; o-metil p-fluorofenilo; m-, m-diclorofenilo; o-,m-diclorofenilo; p-cloro m-nitrofenilo y o-etoxi m-bromofenilo;

así como sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, formas racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Un derivado de pirazina según las reivindicaciones 1 o 2 en el que R¹ se selecciona entre H y halógeno.
- 15 4. Un derivado de pirazina según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que R² es metilo.
5. Un derivado de pirazina según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que R³ se selecciona entre H y alcoxi.
6. Un derivado de pirazina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que R³ se selecciona entre halógeno, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido.
- 20 7. Un derivado de pirazina según cualquiera de la reivindicaciones precedentes en el que R⁴ se selecciona entre alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, aril alquilo C₁-C₆ y heteroaril alquilo C₁-C₆.
8. Un derivado de pirazina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que R⁴ se selecciona entre arilo y heteroarilo.
- 25 9. Un derivado de pirazina según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que R¹ se selecciona entre H y halógeno; R² es metilo; R³ se selecciona entre H y alcoxi; R, n, R⁴, A, B, D y E son como se define en las reivindicaciones precedentes.
10. Un derivado de pirazina según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que R¹ se selecciona entre H y halógeno; R² es metilo; R³ se selecciona entre H y alcoxi; A, B, D y E son C; R, n y R⁴ son como se define en las reivindicaciones precedentes.
- 30 11. Un derivado de pirazina según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que R¹ es H; n es 3; R² es metilo; R³ se selecciona entre H y alcoxi; A, B, D y E se seleccionan independientemente entre C y N, de modo que el anillo R es piridinilo opcionalmente sustituido; R⁴ es como se define en las reivindicaciones precedentes.
- 35 12. Un derivado de pirazina según una cualquier de las reivindicaciones precedentes seleccionado entre el siguiente grupo:

4-ciano-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il} bencenosulfonamida;

N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;

ácido 3-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]benzoico;

N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;

40 N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-metilbencenosulfonamida;

N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-metilbencenosulfonamida;

- N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-metilbencenosulfonamida;
- N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-metilbencenosulfonamida;
- 5-bromo-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}tiofen-2-sulfonamida;
- N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1-piridin-3-ilmetanosulfonamida;
- 5 3-{4-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil}fenil}propanoato de metilo;
- 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil} benzoato de metilo;
- N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-fluorobencenosulfonamida;
- N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-(metilsulfonil)bencenosulfonamida;
- N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bencenosulfonamida;
- 10 N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-(metilsulfonil)bencenosulfonamida;
- N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-(metilsulfonil)bencenosulfonamida;
- N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-(metilsulfonil)bencenosulfonamida;
- 2-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
- 2-ciano-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
- 15 2-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
- N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}piridin-3-sulfonamida;
- N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
- N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-fluorobencenosulfonamida;
- N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]pirido[2,3-b]pirazin-2-il}bencenosulfonamida;
- 20 N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-fluorobencenosulfonamida;
- 4-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
- N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
- N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}metanosulfonamida;
- N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}tiofen-3-sulfonamida;
- 25 N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}metanosulfonamida;
- ácido 3-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil}benzoico;
- 4-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil} benzoato de metilo;
- 3-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil} tiofen-2-carboxilato de metilo;
- 5-cloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida;
- 30 4-cloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
- ácido 3-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil}tiofen-2-carboxílico;

- ácido 3-{4-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil}fenil}propanoico;
- 4-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
- N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfonamida;
- 4-bromo-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
- 5 N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]pirido[2,3-b]pirazin-2-il}bencenosulfonamida;
- 4-bromo-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
- 4-acetil-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
- N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida;
- N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}tiofen-3-sulfonamida;
- 10 4-acetil-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
- N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1,2-dimetil-1H-imidazol-5-sulfonamida;
- N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonamida;
- 3-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
- 3-ciano-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
- 15 N-{3-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil}fenil}acetamida;
- N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida;
- N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- ácido 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil}butanoico;
- 3-cloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
- 20 N-{6-cloro-3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il} bencenosulfonamida;
- N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1-piridin-2-ilmetanosulfonamida;
- N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-metoxibencenosulfonamida;
- N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]pirido[2,3-b]pirazin-2-il}etanosulfonamida;
- N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-metoxibencenosulfonamida;
- 25 N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1-piridin-2-ilmetanosulfonamida;
- N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1-piridin-3-ilmetanosulfonamida;
- 3-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil}tiofen-2-carboxilato de metilo;
- N-{2-[(2,5-dimetoxifenil)amino]pirido[3,4-b]pirazin-3-il}bencenosulfonamida;
- N-{3-[(3-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
- 30 N-{3-[(3-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-{3-[(3-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;

- N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-metoxibencenosulfonamida;
 ácido 4-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]butanoico;
 N-{3-[(3-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}metanosulfonamida;
 N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-yodobencenosulfonamida;
 5 4-bromo-N-{3-[(3-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
 ácido 4-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]benzoico;
 4-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]butanoato de metilo;
 ácido 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]benzoico;
 N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-2-fluorobencenosulfonamida;
 10 N-{3-[(5-metoxi-2-(1H-pirrol-1-il)fenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
 3-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]benzoato de metilo;
 N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-morfolin-4-ilpiridin-3-sulfonamida;
 4-metoxi-N-{3-[(3-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
 3-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]benzoato de metilo;
 15 ácido 3-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]tiofen-2-carboxílico;
 N-{3-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
 N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-2-(metilsulfonil)bencenosulfonamida;
 N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-2-fluorobencenosulfonamida;
 4,5-dicloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}tiofen-2-sulfonamida;
 20 N-{3-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
 N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-fluorobencenosulfonamida;
 N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-2-(metilsulfonil)bencenosulfonamida;
 N-{3-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilmetil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida; N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]-6-nitroquinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
 25 N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bencenosulfonamida;
 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]butanoato de metilo;
 5-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]-4-metiltiofen-2-carboxilato de metilo;
 5-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo;
 5-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo;
 30 N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}tiofen-2-sulfonamida;
 2-cloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-fluorobencenosulfonamida;

- 2-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-fluorobencenosulfonamida;
 N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}piridin-3-sulfonamida;
 3-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-fluorobencenosulfonamida;
 3-ciano-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-fluorobencenosulfonamida;
 5 6-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}piridin-3-sulfonamida;
 N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-(dimetilamino)piridin-3-sulfonamida;
 N-{3-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}piridin-3-sulfonamida;
 N-{3-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-cianobencenosulfonamida;
 N-{3-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}piridin-3-sulfonamida;
 10 N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-metoxipiridin-3-sulfonamida;
 N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-sulfonamida;
 N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-metilpiridin-3-sulfonamida;
 N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-fluoro-2-metilbencenosulfonamida;
 N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-metilpiridin-3-sulfonamida;
 15 4-ciano-N-{3-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
 N-{3-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-metilpiridin-3-sulfonamida;
 N-{3-[(2-cloro-5-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-metilpiridin-3-sulfonamida;
 5-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino)sulfonil]piridin-2-carboxilato de metilo;
 N-{3-[(2-bromo-5-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
 20 N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-(morfolin-4-ilcarbonil)bencenosulfonamida;
 ácido 5-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino)sulfonil]-4-metiltiofen-2-carboxílico;
 ácido 5-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino)sulfonil]-4-metiltiofen-2-carboxílico;
 ácido 5-[(3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino)sulfonil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
 ácido 5-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino)sulfonil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
 25 ácido 5-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino)sulfonil]piridin-2-carboxílico;
 N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-(morfolin-4-ilmetil)bencenosulfonamida;
 4-(aminometil)-N-{3-[(2,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
 N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-(hidroximetil)bencenosulfonamida;
 3-(aminometil)-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
 30 N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-(hidroximetil)bencenosulfonamida;
 N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-6-(hidroximetil)piridin-3-sulfonamida;

N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-(morfolin-4-ilmetil)bencenosulfonamida;
 N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]bencenosulfonamida;
 N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-[(dimetilamino)metil]bencenosulfonamida;
 N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-[(dimetilamino)metil]bencenosulfonamida;
 5 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]benzamida;
 4-[(3-[(5-metoxi-2-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]benzamida;
 5-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;
 N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]pirido[2,3-b]pirazin-2-il}etano sulfonamida;
 5-(aminometil)-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}tiofen-2-sulfonamida.

10 **13.** Un derivado de pirazina según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11 seleccionado entre el siguiente grupo:

4-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;
 5-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida;
 N-{3-[(3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil}fenil}acetamida;
 3-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida;

15 y

N-{3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-yodobencenosulfonamida;

20 **14.** Compuesto para su uso según las reivindicaciones 1 a 13 así como isómeros y mezclas de estos para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, infecciones víricas, alergia, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, movilidad espermática y rechazo de injerto.

15. Compuesto para su uso según la reivindicación 14, en el que dichas enfermedades se seleccionan entre el grupo que incluye esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, inflamación pulmonar, trombosis o infección/inflamación cerebral como meningitis o encefalitis.

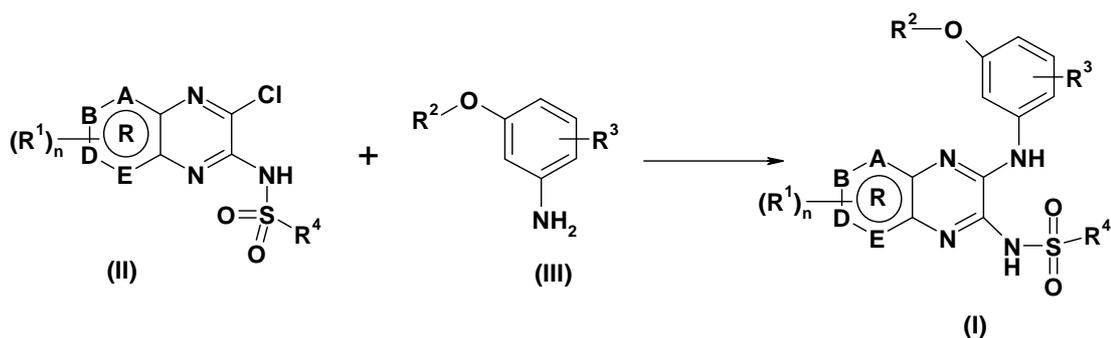
25 **16.** Compuesto para su uso según la reivindicación 14, en el que dichas enfermedades se seleccionan entre el grupo que incluye enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo del SNC, ictus o afecciones isquémicas.

30 **17.** Compuesto para su uso según la reivindicación 14, en el que dichas enfermedades se seleccionan entre el grupo que incluye aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, disfunción de miocitos cardíacos, elevación de la presión arterial o vasoconstricción.

35 **18.** Compuesto para su uso según la reivindicación 14, en el que dichas enfermedades se seleccionan entre el grupo compuesto por psoriasis, enfermedades alérgicas, ictus o afecciones isquémicas, isquemia-reperfusión, agregación/activación de plaquetas, reclutamiento de leucocitos en tejido canceroso, angiogénesis, metástasis invasiva, melanoma, sarcoma de Kaposi, infecciones víricas agudas y crónicas, septicemia y rechazo de injerto.

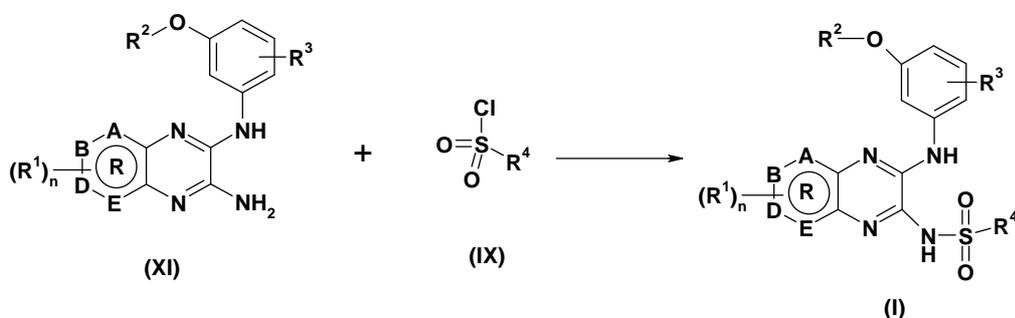
19. Una composición farmacéutica que contiene al menos un derivado de pirazina según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 **20.** Un proceso para la preparación de un derivado de pirazina según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13 que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con una anilina de fórmula (III) en ausencia de una base:



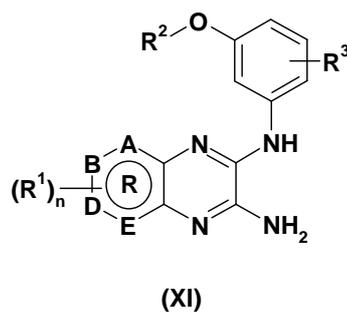
donde n, A, B, D, E, R, R¹, R², R³ y R⁴ son como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

21. Un proceso para la preparación de un derivado de pirazina según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13 que comprende la etapa de hacer reaccionar un derivado amino de fórmula (XI) y un cloruro de sulfonilo de fórmula (IX) en presencia de una base:



donde n, A, B, D, E, R, R¹, R², R³ y R⁴ son como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

22. Un proceso según la reivindicación 21 en el que la base es piridina.
23. Un compuesto según la fórmula (XI):



donde n, A, B, D, E, R, R¹, R² y R³ son como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes con la condición de que el compuesto de fórmula (XI) no sea N-(3-metoxifenil)-2,3-quinoxalindiamino (RN 165058-49-1) ni 3-[(3-amino-2-quinoxalinil)amino]-fenol (165058-51-5).

24. Un compuesto según la reivindicación 23 seleccionado entre el siguiente grupo:

- 15 N-(2,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina;
- N-(5-metoxi-2-metil-fenil)quinoxalin-2,3-diamina;
- N-(5-metoxi-2-pirrol-1-il-fenil)quinoxalin-2,3-diamina;
- N-(5-metoxi-2-cloro-fenil)quinoxalin-2,3-diamina;

N-(3-metoxi-fenil)quinoxalin-2,3-diamina;

N-(5-metoxi-2-bromo-fenil)quinoxalin-2,3-diamina;

N-(3,5-dimetoxifenil)quinoxalin-2,3-diamina.