

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 513 165**

51 Int. Cl.:

**C07D 241/44** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 407/12** (2006.01)

**C07D 409/12** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

**A61K 31/498** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2006 E 06836252 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014 EP 1931645**

54 Título: **Derivados de N-(3-amino-quinoxalin-2-il)-sulfonamida y su uso como inhibidores de la fosfatidilinositol-3-quinasa**

30 Prioridad:

**07.10.2005 US 724570 P**

**08.06.2006 US 812690 P**

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

**24.10.2014**

73 Titular/es:

**EXELIXIS, INC. (100.0%)**

**210 East Grand Avenue**

**South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**BAJJALIEH, WILLIAM;**

**CANNE BANNEN, LYNNE;**

**BROWN, S. DAVID;**

**KEARNEY, PATRICK;**

**MAC, MORRISON B.;**

**MARLOWE, CHARLES K.;**

**NUSS, JOHN M.;**

**TESFAI, ZEROM;**

**WANG, YONG y**

**XU, WEI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 513 165 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 N-(3-amino-quinoxalin-2-il)-sulfonamida y su uso como inhibidores de la fosfatidilinositol-3-quinasa

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere al campo de proteínas quinasas e inhibidores de las mismas. En particular, la invención se refiere a inhibidores de vías de señalización de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), y su uso.

**Referencia cruzada con solicitudes relacionadas**

Los solicitantes reivindican prioridad en virtud de 35 U.S.C. 119 (e) de las Solicitudes Provisionales en tramitación No. 60/724570, presentada el 07 de octubre 2005 y N° 60/812690 presentada el 08 de junio 2006.

**Antecedentes de la invención**

10 La conexión entre la fosforilación de proteínas anormales y la causa o consecuencia de enfermedades se conoce desde hace más de 20 años. Por consiguiente, las proteínas quinasas se han convertido en un grupo muy importante de dianas farmacológicas. Véase Cohen, *Nature*, 1:309-315 (2002). Varios inhibidores de proteína quinasas se han utilizado clínicamente en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades, tal como cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo diabetes y apoplejía. Véase Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010 (2001).

15 Las proteínas quinasas son una gran y diversa familia de enzimas que catalizan la fosforilación de proteínas y desempeñan un papel crítico en la señalización celular. Las proteínas quinasas pueden ejercer efectos reguladores positivos o negativos, dependiendo de su proteína diana. Las proteínas quinasas participan en vías específicas de señalización que regulan funciones celulares tal como, pero sin limitarse a, metabolismo, avance del ciclo celular, adhesión celular, función vascular, apoptosis y angiogénesis. Las anomalías en la señalización celular se han asociado a muchas enfermedades, las más caracterizadas de las cuales incluyen cáncer y diabetes. La regulación de la transducción de señales por citoquinas y la asociación de moléculas de señal con los genes supresores tumorales y protooncógenos ha sido bien documentada. Del mismo modo, se ha demostrado la conexión entre la diabetes y afecciones relacionadas con y los niveles desregulados de proteínas quinasas. Véase, por ejemplo, Siidhar et al. *Pharmaceutical Research*, 17 (11): 1345-1353 (2000). Las infecciones virales y las afecciones relacionadas a las mismas también se han asociado a la regulación de s proteínas quinasas. Park et al. *Cell* 101 (7), 777-787 (2000).

20 Fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K o PIK3CA) se compone de una subunidad reguladora 85 kDa y una subunidad catalítica 110 kDa. La proteína codificada por este gen representa la subunidad catalítica, que utiliza ATP para fosforilar PtdIns, PtdIns4P y PtdIns (4,5) P2. PTEN, un supresor tumoral que inhibe el crecimiento celular a través de múltiples mecanismos, puede desfosforilar PIP3, el producto principal de PIK3CA. PJP3, a su vez, se requiere para la translocación de la proteína quinasas B (AKT1, PKB) a la membrana celular, donde es fosforilada y activada por las quinasas corriente arriba. El efecto de PTEN sobre la muerte celular está mediada a través de la vía PIK3CA / AKT1.

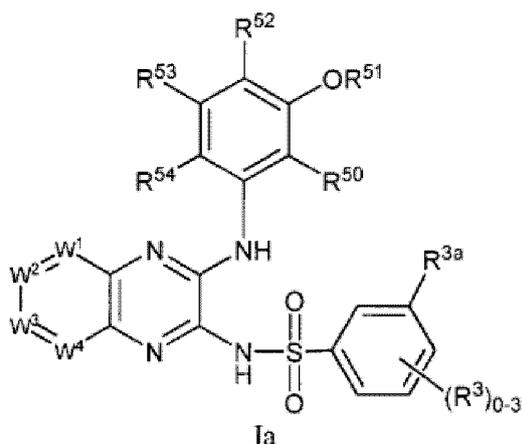
25 PI3Ka ha estado implicada en el control de la reorganización del citoesqueleto, apoptosis, tráfico vesicular, procesos de proliferación y diferenciación. El aumento del número de copias y expresión de PIK3CA está asociado a una serie de malignidades tal como cáncer de ovario (Campbell et al., *Cancer Res* 2004, 64, 7678-7681; Levine et al., *Clin Cancer Res* 2005, 11, 2875-2878; Wang et al., *Hum Mutat* 2005, 25, 322; Lee et al., *Gynecol Oncol* 2005, 97, 26-34), cáncer cervical, cáncer de mama (Bachman, et al. *Cancer Biol Ther* 2004, 3, 772-775; Levine, et al., supra; Li et al., *Breast Cancer Res Treat* 2006, 96, 91-95; Saal et al., *Canter Res* 2005, 65, 2554-2559; Samuels y Velculescu, *Cell Cycle*. 2004, 3, 1221-1224), cáncer colorrectal (Samuels, et al. *Science* 2004, 304, 554; Velho et al. *Eur J Cancer* 2005, 41, 1649-1654), cáncer de endometrio (Oda et al. *Cancer Res*. 2005, 65, 10669-10673), carcinomas gástricos (Byun et al, *Int J Cancer* 2003, 104, 318-327; Li et al, supra; Velho et al, supra; Lee et al, *Oncogene* 2005, 24 , 1477-1480), carcinoma hepatocelular (Lee et al, id), cáncer de pulmón de células no pequeñas y pequeñas (Tang et a1., *Lung Cancer* 2006, 51, 181-191; Massion et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 170, 1088-1094), carcinoma de tiroides (Wu et al., *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90, 4688-4693), leucemia mielógena aguda (AML) (Sujobert et al., *Blood* 1997, 106, 1063-1066), leucemia mielógena crónica (CML) (Hickey y Cotter *J Biol Chem* 2006, 281, 2441-2450), y glioblastomas (Hartmann et al. *Acta Neuropathol* (Berl) 2005, 109, 639-642; Samuels et al., supra).

En vista de la importancia del papel de PI3Ka en los procesos biológicos y estados de enfermedad, son deseables los inhibidores y / o moduladores de esta proteína quinasas.

**50 Compendio de la invención**

Lo siguiente sólo resume ciertos aspectos de la invención y no se pretende que sea limitante por naturaleza. Estos aspectos y otros aspectos y las realizaciones se describen más completamente a continuación.

De acuerdo a un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula la:



o un tautómero, estereoisómero simple, racemato, mezcla de enantiómeros y diastereómeros, o

isómero geométrico del mismo y opcionalmente como una sal aceptable para uso farmacéutico o solvato del mismo, donde

- 5  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ , y  $W^4$  son  $-C(R^1)=$ ; o uno o dos de  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ , y  $W^4$  son independientemente  $-N=$  y el resto son  $-C(R^1)=$ ; y donde cada  $R^1$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, nitro, alcoxi, haloalcoxi, halo, hidroxilo, ciano, amino, alquilamino, o dialquilamino;

$R^{51}$  es metilo;

$R^{50}$ ,  $R^{52}$ , y  $R^{53}$  son hidrógeno y  $R^{54}$  es halo o alcoxi; o

- 10  $R^{50}$ ,  $R^{52}$ , y  $R^{54}$  son hidrógeno y  $R^{53}$  es alcoxi;

$R^3$  no está presente o  $R^3$  es metilo, metoxi o halo; y

$R^{3a}$  es  $-N(R^7)C(O)$ -alquileo  $C_1$ - $C_6$ - $N(R^{7a})(R^{7b})$  donde  $R^7$  es hidrógeno y  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, o dialquilaminoalquilo.

En una realización,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$  son (CH).

- 15 De acuerdo a un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 6.

De acuerdo a un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto, o un tautómero, estereoisómero simple, racemato, mezcla de enantiómeros y diastereoisómeros, o isómero geométrico del mismo, opcionalmente como una sal aceptable para uso farmacéutico o solvato del mismo, para su uso en medicina como se reivindica en la reivindicación 7.

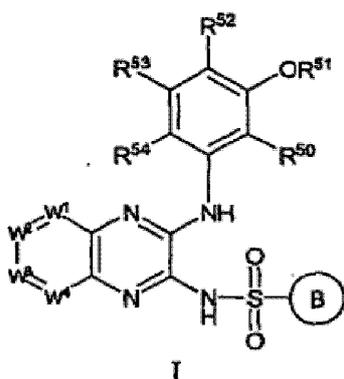
- 20 De acuerdo a un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto, o un tautómero, estereoisómero simple, racemato, mezcla de enantiómeros y diastereoisómeros, o isómero geométrico del mismo, opcionalmente como una sal aceptable para uso farmacéutico o solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer, como se reivindica en la reivindicación 8.

De acuerdo a un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto, o un tautómero, estereoisómero simple, racemato, mezcla de enantiómeros y diastereoisómeros, o isómero geométrico del mismo, opcionalmente como una sal aceptable para uso farmacéutico o solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer, como se reivindica en la reivindicación 8.

- 25 En el caso de una discrepancia entre la divulgación expresa de esta memoria descriptiva y las referencias referidas en la presente memoria, regirá la divulgación expresa de la presente memoria descriptiva.

en la presente memoria se describen compuestos de Fórmula I y la que inhiben PI3K y composiciones farmacéuticas de los mismos. También se describen procedimientos para inhibir PI3K en una célula y procedimientos para tratar una enfermedad, trastorno, o síndrome.

- 30 Se describe un compuesto de Fórmula I:



o una sal aceptable para uso farmacéutico o solvato del mismo, donde

$W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ , y  $W^4$  son  $-C(R^1)=$ ; o uno o dos de  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ , y  $W^4$  son independientemente  $-N=$  y el resto son  $-C(R^1)=$ ; y donde cada  $R^1$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, nitro, alcoxi, haloalcoxi, halo, hidroxilo, ciano, amino, alquilamino, o dialquilamino;

$R^{51}$  es hidrógeno o alquilo;

$R^{52}$  es hidrógeno o halo;

$R^{50}$ ,  $R^{53}$ , y  $R^{54}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, hidroxilo, alcoxi, alqueno, haloalcoxi, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino,  $N(R^{55})C(O)$ -alqueno  $C_1-C_6-N(R^{55a})R^{55b}$ , alquilcarbonilo, alqueno, alquilcarbonilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, ciano, alquilo, alquiltio,  $-S(O)_2NR^{55}R^{55a}$ , o alquilcarbonilamino y donde  $R^{55}$  y  $R^{55b}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno y  $R^{55a}$  es hidrógeno, alquilo, alqueno, hidroxilo, o alcoxi; o  $R^{53}$  y  $R^{54}$  junto con los carbonos a los que están unidos forman un heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros;

B es fenilo sustituido con  $R^{3a}$  y opcionalmente además sustituido con uno, dos, o tres  $R^3$ ; o

B es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres  $R^3$ ;

$R^{3a}$  es ciano; hidroxiamino; carboxilo; alcoxycarbonilo; alquilamino; dialquilamino; alquilcarbonilo; haloalcoxi; alquilsulfonilo; aminoalquilo; alquilaminoalquilo; dialquilaminoalquilo; o

a)  $-N(R^7)C(O)$ -alqueno  $C_1-C_6-N(R^{7a})(R^{7b})$  donde  $R^7$  es hidrógeno, alquilo, o alqueno y  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilo, arilalquilo, o arilalquilo y donde los anillos arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo en  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  (solos o como parte de arilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo y heteroarilalquilo) son independientemente opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de alquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, halo, alcoxi, alquiltio, y oxo;

b)  $-C(O)NR^8R^{8a}$  donde  $R^8$  es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alqueno, haloalquilo, o haloalcoxi y  $R^{8a}$  es hidrógeno, alquilo, alqueno, hidroxialquilo, cianoalquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilo, o arilalquilo y donde los anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo en  $R^{8a}$  (solos o como parte de arilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo y heteroarilalquilo) son independientemente opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de alquilo, alqueno, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxycarbonilo, y  $-C(O)H$ ;

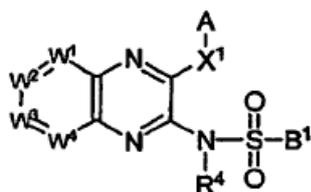
c)  $-NR^9C(O)R^{9a}$  donde  $R^9$  es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alqueno, haloalquilo, o haloalcoxi y  $R^{9a}$  es hidrógeno, alquilo  $C_2-6$ , alqueno, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilo, o arilalquilo; donde los anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo en  $R^{9a}$  (solos o como parte de arilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo y heteroarilalquilo) son independientemente opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de alquilo, alqueno, alcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo,  $-C(O)H$ , arilo (opcionalmente sustituido con uno o dos halo), arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, y cicloalquilcarbonilo;

d)  $-C(O)N(R^{10})$ -alqueno  $C_1-C_6-N(R^{10a})R^{10b}$  donde  $R^{10a}$  es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alqueno, haloalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, o hidroxialquilo y  $R^{10}$  y  $R^{10b}$  son independientemente hidrógeno,

alquilo, alqueno, haloalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, o hidroxialquilo;

- e)  $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11a}\text{R}^{11b}$  donde  $\text{R}^{11a}$  es hidrógeno, alquilo, alqueno, hidroxilo, o alcoxi y  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{11b}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, o dialquilaminoalquilo;
- 5 f)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$  donde  $\text{R}^{12}$  es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados de alquilo, oxo, amino, alquilamino, y heterocicloalquilalquilo;
- g)  $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13a}$  donde  $\text{R}^{13}$  es hidrógeno, alquilo, o alqueno y  $\text{R}^{13a}$  es aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, arilo, o arilalquilo;
- h)  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})\text{N}(\text{R}^{14a})(\text{R}^{14b})$  donde  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{14a}$ , y  $\text{R}^{14b}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno;
- 10 i)  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})$ -alquileo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ - $\text{N}(\text{R}^{15a})\text{R}^{15b}$  donde  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{15a}$ , y  $\text{R}^{15b}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno;
- j)  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})$ -alquileo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16a}$  donde  $\text{R}^{16}$  es hidrógeno, alquilo, o alqueno y  $\text{R}^{16a}$  es alquilo o alqueno;
- k) Heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos aminoalquilo, alquilaminoalquilo, o dialquilaminoalquilo;
- 15 l)  $-\text{N}(\text{R}^{17})-\text{C}(\text{N}(\text{R}^{17b})(\text{R}^{17a}))(\text{NR}^{17c}\text{R}^{17d})$  donde  $\text{R}^{17}$ ,  $\text{R}^{17a}$ ,  $\text{R}^{17b}$ ,  $\text{R}^{17c}$ , y  $\text{R}^{17d}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno;
- m)  $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})$ -alquileo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ - $\text{N}(\text{R}^{18b})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18a}$  donde  $\text{R}^{18a}$  es hidrógeno, alquilo, alqueno, o alcoxi y  $\text{R}^{18}$  y  $\text{R}^{18b}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno;
- n)  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{19})$ -alquileo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ - $\text{C}(\text{O})\text{R}^{19a}$  donde  $\text{R}^{19}$  es hidrógeno, alquilo, o alqueno y  $\text{R}^{19a}$  es amino, alquilamino, dialquilamino, o heterocicloalquilo;
- 20 o)  $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})$ -alquileo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ - $\text{C}(\text{O})\text{R}^{20a}$  donde  $\text{R}^{20}$  es hidrógeno, alquilo, o alqueno y  $\text{R}^{20a}$  es cicloalquilo o heterocicloalquilo;
- p)  $-\text{NR}^{21}\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ -alquileo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ - $\text{N}(\text{R}^{21b})\text{R}^{21a}$  donde  $\text{R}^{21}$  es hidrógeno, alquilo, o alqueno y  $\text{R}^{21a}$  y  $\text{R}^{21b}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno;
- 25 q)  $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{C}(\text{O})$ -alquileo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ - $\text{N}(\text{R}^{22b})$ - $\text{N}(\text{R}^{22c})(\text{R}^{22a})$  donde  $\text{R}^{22}$ ,  $\text{R}^{22a}$  y  $\text{R}^{22b}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno;
- r) -alquileo  $\text{C}_0$ - $\text{C}_6$ - $\text{N}(\text{R}^{23})$ -alquileo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ - $\text{N}(\text{R}^{23b})\text{R}^{23a}$  donde  $\text{R}^{23}$ ,  $\text{R}^{23a}$  y  $\text{R}^{23b}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno; o
- s)  $-\text{NR}^{24}\text{C}(\text{O})$ -alquileo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ - $\text{OR}^{24a}$  donde  $\text{R}^{24}$  es hidrógeno, alquilo, o alqueno y  $\text{R}^{24a}$  es alcoxilalquilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o dos halo o alquilo; y
- 30 En el que cada uno del alquileo en  $\text{R}^{3a}$  es independientemente opcionalmente además sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos seleccionados de halo, hidroxilo, amino, alquilamino, y dialquilamino; y
- cada  $\text{R}^3$  (cuando  $\text{R}^3$  está presente) es independientemente alquilo; alqueno; alquilo; halo; hidroxilo; oxo; alcoxi; ciano; hidroxiamino; carboxilo; alcoxycarbonilo; amino; alquilamino; dialquilamino; alquilcarbonilo; haloalcoxi; alquilsulfonilo; aminoalquilo; alquilaminoalquilo; dialquilaminoalquilo; o
- 35 a)  $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})$ -alquileo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ - $\text{N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$  donde  $\text{R}^7$  es hidrógeno, alquilo, o alqueno y  $\text{R}^{7a}$  y  $\text{R}^{7b}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxilalquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilo, arilalquilo, o arilalquilo y donde los anillos arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo en  $\text{R}^{7a}$  y  $\text{R}^{7b}$  (solos o como parte de arilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo y heteroarilalquilo) son independientemente opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de alquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, halo, alcoxi, alquilo, y oxo);
- 40 b)  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8a}$  donde  $\text{R}^8$  es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alqueno, haloalquilo, o haloalcoxi y  $\text{R}^{8a}$  es hidrógeno, alquilo, alqueno, hidroxialquilo, cianoalquilo, alcoxilalquilo, alquiloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilo, o arilalquilo y donde los anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo en  $\text{R}^{8a}$  (solos o como parte de arilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo y heteroarilalquilo) son independientemente opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de alquilo, alqueno, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alcoxycarbonilo, y  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ ;
- 45 c)  $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{9a}$  donde  $\text{R}^9$  es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alqueno, haloalquilo, o haloalcoxi y  $\text{R}^{9a}$  es
- 50

- hidrógeno, alquilo C<sub>2-6</sub>, alqueno, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilo, o arilalquilo; donde los anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo en R<sup>9a</sup> (solos o como parte de arilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo y heteroarilalquilo) son independientemente opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de alquilo, alqueno, alcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, -C(O)H, arilo (opcionalmente sustituido con uno o dos halo), arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, y cicloalquilcarbonilo;
- 5 d) -C(O)N(R<sup>10</sup>)-alqueno C<sub>1-C6</sub>-N(R<sup>10a</sup>)R<sup>10b</sup> donde R<sup>10a</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alqueno, haloalquilo, o hidroxialquilo y R<sup>10</sup> y R<sup>10b</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, o hidroxialquilo;
- 10 e) NR<sup>11</sup>C(O)NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup> donde R<sup>11a</sup> es hidrógeno, alquilo, alqueno, hidroxilo, o alcoxi y R<sup>11</sup> y R<sup>11b</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo;
- f) -C(O)R<sup>12</sup> donde R<sup>12</sup> es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos seleccionados de alquilo, oxo, amino, alquilamino, y heterocicloalquilalquilo;
- 15 g) NR<sup>13</sup>C(O)OR<sup>13a</sup> donde R<sup>13</sup> es hidrógeno, alquilo, o alqueno y R<sup>13a</sup> es aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, arilo, o arilalquilo;
- h) C(O)N(R<sup>14</sup>)N(R<sup>14a</sup>)(R<sup>14b</sup>) donde R<sup>14</sup>, R<sup>14a</sup>, y R<sup>14b</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno;
- 20 i) -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>15</sup>)-alqueno C<sub>1-C6</sub>-N(R<sup>15a</sup>)R<sup>15b</sup> donde R<sup>15</sup>, R<sup>15a</sup>, y R<sup>15b</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno;
- j) -C(O)N(R<sup>16</sup>)-alqueno C<sub>1-C6</sub>-C(O)OR<sup>16a</sup> donde R<sup>16</sup> es hidrógeno, alquilo, o alqueno y R<sup>16a</sup> es alquilo o alqueno;
- k) Heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos aminoalquilo, alquilaminoalquilo, o dialquilaminoalquilo;
- 25 l) -N(R<sup>17</sup>)-C(=N(R<sup>17b</sup>))(R<sup>17a</sup>)(NR<sup>17c</sup>R<sup>17d</sup>) donde R<sup>17</sup>, R<sup>17a</sup>, R<sup>17b</sup>, R<sup>17c</sup>, y R<sup>17d</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno;
- m) N(R<sup>18</sup>)C(O)-alqueno C<sub>1-C6</sub>-N(R<sup>18b</sup>)C(O)R<sup>18a</sup> donde R<sup>18a</sup> es hidrógeno, alquilo, alqueno, o alcoxi y R<sup>18</sup> y R<sup>18b</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno;
- n) -C(O)N(R<sup>19</sup>)-alqueno C<sub>1-C6</sub>-C(O)R<sup>19a</sup> donde R<sup>19</sup> es hidrógeno, alquilo, o alqueno y R<sup>19a</sup> es amino, alquilamino, dialquilamino, o heterocicloalquilo;
- 30 o) N(R<sup>20</sup>)C(O)-alqueno C<sub>1-C6</sub>-C(O)R<sup>20a</sup> donde R<sup>20</sup> es hidrógeno, alquilo, o alqueno y R<sup>20a</sup> es cicloalquilo o heterocicloalquilo;
- p) NR<sup>21</sup>S(O)<sub>2</sub>R- alqueno C<sub>1-C6</sub>-N(R<sup>21</sup>)R<sup>21a</sup> donde R<sup>21</sup> es hidrógeno, alquilo; o alqueno y R<sup>21a</sup> y R<sup>21b</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno;
- 35 q) N(R<sup>22</sup>)C(O)-alqueno C<sub>1-C6</sub>-N(R<sup>22b</sup>)-N(R<sup>22c</sup>)(R<sup>22a</sup>), donde R<sup>22</sup>, R<sup>22a</sup> y R<sup>22b</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno;
- r) - alqueno C<sub>0-C6</sub>-N(R<sup>23</sup>)-alqueno C<sub>1-C6</sub>-N(R<sup>23b</sup>)R<sup>23a</sup> donde R<sup>23</sup>, R<sup>23a</sup> y R<sup>23b</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, o alqueno; o
- s) NR<sup>24</sup>C(O)-alqueno C<sub>1-C6</sub>-OR<sup>24a</sup> donde R<sup>24</sup> es hidrógeno, alquilo, o alqueno y R<sup>24a</sup> es alcoxialquilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o dos halo o alquilo;
- 40 en el que cada uno de alqueno en R<sup>3</sup> es independientemente opcionalmente además sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos seleccionados de halo, hidroxilo, amino, alquilamino, y dialquilamino; y siempre que cuando R<sup>50</sup> y R<sup>52</sup> son hidrógeno, R<sup>51</sup> es hidrógeno o metilo, R<sup>53</sup> es hidrógeno o metoxi, y R<sup>54</sup> es hidrógeno o metoxi, después B no es 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, tien-2-ilo, o tien-2-ilo sustituido con un R<sup>3</sup> donde R<sup>3</sup> es halo.
- 45 También se describe un compuesto de Fórmula II:



II

o una sal aceptable para uso farmacéutico o solvato del mismo, donde

$W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ , y  $W^4$  son  $-C(R^{1a})=$ ; o uno o dos de  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ , y  $W^4$  son independientemente N= y el resto son  $-C(R^{1a})=$ ;

5  $X^1$  es  $-N(R^{5a})-$ ;

A es arilo,  $-S(O)_2$ -arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, halo, haloalquilo; haloalcoxi, alquilo, alcoxi, o  $-alquil-N(R^7)R^{7a}$ , en el que cada uno de los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo y alcoxi, cada uno solo o como parte de otro grupo dentro de A, son independientemente opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, o cuatro  $R^{2a}$ ; o

10  $B^1$  es arilo, arilalquilo, alquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en el que cada uno de los grupos arilo, heteroarilo y alquilo son independientemente opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, o cuatro  $R^{3d}$ ; o

cada  $R^{1a}$  es independientemente seleccionado de hidrógeno, alcoxi, alquilo, nitro, halo, ciano, y  $-alquil-C_0-C_6-N(R^7)R^{7a}$ , en el que cada uno de los grupos alquilo y alcoxi es opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos seleccionados de alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, nitro, ciano, hidroxilo,  $-N(R^8)R^{8a}$ , y  $-C(O)OR^6$ ;

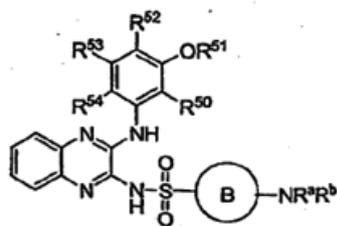
15 cada  $R^{2a}$  (cuando  $R^{2a}$  está presente) es independientemente seleccionado de alquilo, alqueno, alqueno,  $-alquil-C(O)OR^6$ ,  $-OR^6$ ,  $-N(R^7)C(O)R^6$ ,  $-N(R^7)C(O)-alquil-C_0-C_6-N(R^{7b})R^{7a}$ ,  $-OC(O)-alquil-C_0-C_6-N(R^7)R^{7a}$ ,  $-N(R^7)C(O)-Alquil-C_1-C_6-C(O)OR^6$ , alquil  $C_0-C_6-C(O)R^6$ , oxo, dioxo,  $-S(O)_2-N(R^7)R^{7a}$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-CH(R^6)_2-C(O)OR^6$ ,  $-S(O)_2R^6$ , cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo,  $-C(O)N(R^7)-alquil-OR^6$ ,  $-alquil-C_0-C_6-C(O)N(R^7)-alquil-C_0-C_6-C(O)OR^6$ ,  $-alquil-C_0-C_6-C(O)N(R^7)R^{7a}$ , arilo, arilalquilo,  $-S(alquil-C_1-C_6)$ , halo, oxo, nitro,  $-SCN$ , ciano, y  $-alquil-C_0-C_6-N(R^7)R^{7a}$ , en el que cada uno de los grupos alquilo (incluyendo, por ejemplo el alquilo dentro de alcoxi), arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo, solos o como parte de otro grupo dentro de  $R^2$ , es independientemente opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos seleccionados de alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, nitro, ciano, hidroxilo,  $-N(R^8)R^{8a}$ , alcoxi, y  $-C(O)OR^6$ ;

25 cada  $R^{3d}$  (cuando  $R^{3d}$  está presente) es independientemente oxo, nitro, halo, ciano, alquilo, alqueno, alqueno, alcoxi, cicloalquilo C3-C6,  $-alquil-C_0-C_6-heterocicloalquilo$ ,  $-alquil-C_0-C_6-N(R^7)C(O)-alquil-C_0-C_6-N(R^{7b})R^{7a}$ ,  $-alquil-C_0-C_6-N(R^7)C(O)-alquil-C_0-C_6-N(R^{7b})C(O)R^{7a}$ ,  $-alquil-C_0-C_6-C(O)-alquil-C_0-C_6-N(R^7)R^{7a}$ ,  $-alquil-C_0-C_6-C(O)N(R^7)-alquil-C_0-C_6-N(R^{7b})R^{7a}$ ,  $-alquil-C_0-C_6-C(O)N(R^7)-alquil-C_1-C_6-C(O)OR^{7a}$ ,  $-alquil-C_0-C_6-N(R^7)C(O)-alquil-C_0-C_6-N(R^7)R^{7a}$ ,  $-alquil-C_0-C_6-N(R^7)-alquil-C_0-C_6-N(R^{7b})R^{7a}$ ,  $-alquil-C_0-C_6-N(R^7)C(O)-alquil-C_0-C_6-N(R^{7b})-N(R^{7c})R^{7a}$ ,  $-alquil-C_0-C_6-N(R^7)C(O)O-alquil-C_0-C_6-arilo$ ,  $-alquil-C_0-C_6-C(O)N(R^7)-alquil-C_0-C_6-N(R^{7b})R^{7a}$ ,  $-alquil-C_0-C_6-N(R^7)-alquil-C_0-C_6-C(N(R^{7a}))(NR^{7c}R^{7d})$ ,  $-alquil-C_0-C_6-arilo$ ,  $-alquil-C_0-C_6-heteroarilo$ ,  $-alquil-C_0-C_6-heterocicloalquilo$ ,  $-O-alquil-C_0-C_6-N(R^7)R^{7a}$ ,  $-alquil-C_0-C_6-OR^6$ ,  $-alquil-C_0-C_6-C(O)OR^6$ , alquil  $C_0-C_6-N(R^7)R^{7a}$ ,  $-alquil-C_0-C_6-C(O)NR^7R^{7a}$ ,  $-alquil-C_0-C_6-C(O)R^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-S(O)_2R^7$ ,  $-S(O)_3R^7$ ,  $-S(O)R^7$ ,  $-SO_2N(R^7)R^{7a}$ ,  $-SO_2N(R^7)-alquil-C_0-C_6-N(R^{7b})R^{7a}$ ,  $-alquil-C_0-C_6-N(R^7)-arilo$ ,  $-alquil-C_0-C_6-N(R^7)-heteroarilo$ ,  $-alquil-C_0-C_6-N(R^7)-heterocicloalquilo$ ,  $-alquil-C_0-C_6-C(O)N(R^7)-alquil-C_0-C_6-cicloalquilo$ , alquil  $C_0-C_6-C(O)N(R^7)-alquil-C_0-C_6-arilo$ , alquil  $C_0-C_6-C(O)N(R^7)-alquil-C_0-C_6-heteroarilo$ , alquil  $C_0-C_6-C(O)N(R^7)-alquil-C_0-C_6-cicloalquilo$ ,  $-alquil-C_0-C_6-N(R^7)C(O)-alquil-C_0-C_6-arilo$ , alquil  $C_0-C_6-N(R^7)C(O)-alquil-C_0-C_6-heteroarilo$ ,  $-alquil-C_0-C_6-N(R^7)C(O)-alquil-C_0-C_6-heterocicloalquilo$ , alquil  $C_0-C_6-N(R^7)C(O)-alquil-C_0-C_6-heterocicloalquil-arilo$ ,  $-N(R^7)C(O)OR^6$ , o  $-NHC(O)H$ , en el que cada uno de los grupos alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, (incluyendo, por ejemplo el alquil dentro de alcoxi), heterocicloalquilo, y heteroarilo, solos o como parte de otro grupo dentro de  $R^{3d}$ , es independientemente opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos seleccionados de alquilo, alqueno,  $-alquil-C_0-C_6-OR^9$ , cicloalquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi,  $-C(O)R^9$ , nitro, ciano, oxo,  $-alquil-C_0-C_6-N(R^8)R^{8a}$ , cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,  $-C(O)OR^9$ , alquiltio, y hidroxialquilo;

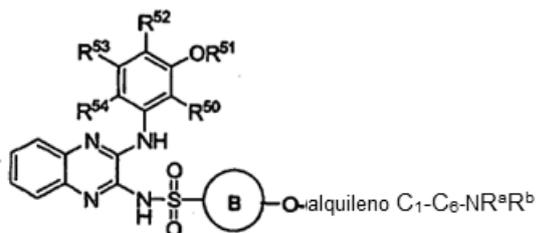
45  $R^4$  es hidrógeno, arilo,  $-alquil-C_0-C_6-N(R^7)R^{7a}$ , alcoxi, o alquil  $C_1-C_6$ , en el que cada uno de los grupos alquilo y arilo, solos o como parte de otro grupo en  $R^4$ , es independientemente opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos seleccionados de alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, nitro, ciano, hidroxilo,  $-N(R^8)R^{8a}$ , alcoxi, y  $-C(O)OR^6$ ; o

$R^4$  y  $X^1$  (junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo, en el que  $R^{5a}$  está ausente cuando X es  $N(R^{5a})-$ , en el que cada uno de heterocicloalquilo o heteroarilo es opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos seleccionados de alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, nitro, ciano, hidroxilo,  $N(R^7)R^{7a}$ , alcoxi,



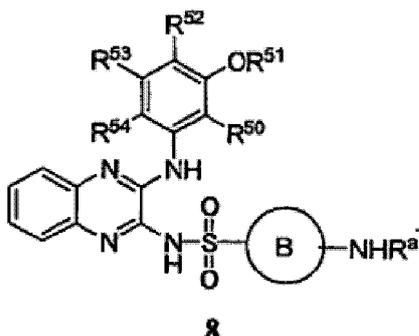


I(c); y



I(d); o

(b) hacer reaccionar un intermediario de fórmula 8



8

5 donde R<sup>8</sup> es R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, o R<sup>24</sup>, cada uno como se define más arriba para un Compuesto de Fórmula I y todos los otros grupos son como se define más arriba

con un intermediario de fórmula 9(a), 9(b), 9(c), 9(d), 9(e), 9(f), o 9(g):

9(a) HOC(O)-alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>7a</sup>)(R<sup>7b</sup>) donde R<sup>a</sup> es R<sup>7a</sup> o un grupo N-protector, tal como Boc o Fmoc;

9(b) HOC(O)R<sup>9a</sup>;

10 9(c) HOC(O)NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>;

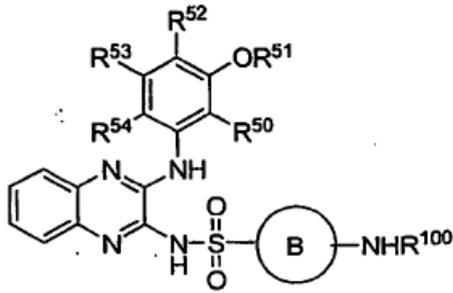
9(d) HOC(O)OR<sup>13a</sup>;

9(e) HOC(O)-alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>18b</sup>)C(O)R<sup>18a</sup>;

9(f) HOC(O)-alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-C(O)R<sup>20a</sup>;

9(g) LG-S(O)<sub>2</sub>-R-alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>21b</sup>)R<sup>a</sup> donde R<sup>a</sup> es R<sup>21a</sup> o un grupo N-protector, tal como Boc o Fmoc;

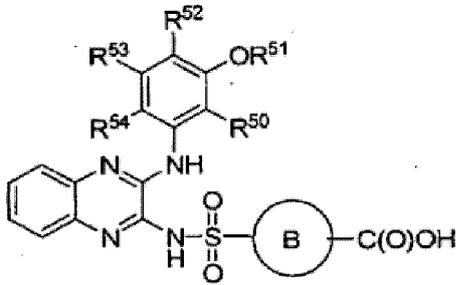
15 para producir



**I(e)**

donde  $R^{100}$  es  $-C(O)R^{9a}$ ,  $-C(O)NR^{11a}R^{11b}$ ,  $-C(O)OR^{13a}$ ,  $-C(O)$ -alquileo  $C_1-C_6-N(R^{18b})C(O)R^{18a}$ ,  $-C(O)$ -alquileo  $C_1-C_6-C(O)R^{20a}$ , o  $-S(O)_2R$ -alquileo  $C_1-C_6-N(R^{21b})R^a$ , o .

(c) hacer reaccionar un intermediario de fórmula 11



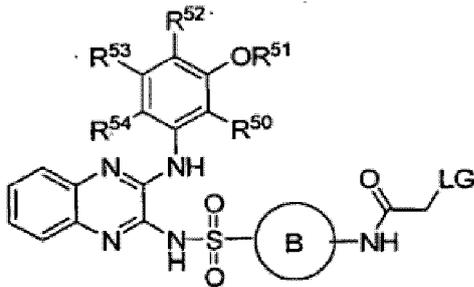
**11**

5

con uno de los siguientes intermediarios  $NHR^{8a}$ ,  $NH(R^{10})$ -alquileo  $C_1-C_6-N(R^{10a})R^{10b}$ , una amina cíclica,  $NH(R^{14})N(R^{14a})(R^{14b})$ ,  $NH(R^{16})$ -alquileo  $C_1-C_6-C(O)OR^{16a}$ , y

$NH(R^{19})$ -alquileo  $C_1-C_6-C(O)R^{19a}$  para producir un compuesto de Fórmula I; o

(d) hacer reaccionar un intermediario de fórmula 12:

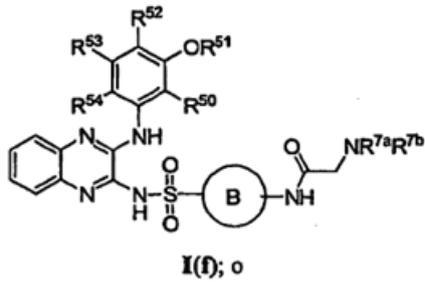


**12**

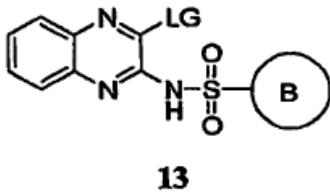
**12**

10

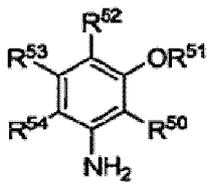
Con un intermediario de fórmula  $NH(R^{7b})R^{7a}$  para producir un compuesto de Fórmula I(f):



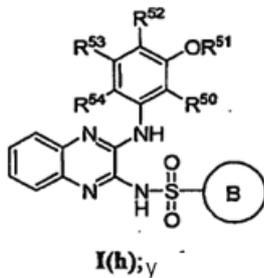
(e) hacer reaccionar un intermediario de fórmula 13 donde LG es un grupo saliente, tal como cloro, y todos los otros grupos son como se define más arriba



5 con un intermediario de fórmula:



para producir un Compuesto de Fórmula I(h):



(f) opcionalmente además resolviendo los isómeros individuales.

10 **Descripción detallada de la invención**

**Abreviaturas y definiciones**

Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados:

Abreviatura	Significado
br	amplio
15 aC	grados Celsius
CBZ	CarboBenZoxi = benciloxycarbonilo
d	doblete
dd	doblete de doblete
dt	doblete de triplete

	EI	Ionización por impacto de electrones
	Et	Etilo
	g	gramo(s)
	GC	cromatografía gaseosa
5	h o hr	Hora/s
	HPLC	cromatografía de líquido de alta presión
	L	litro/s
	M	molar o molaridad
	m	Multiplete
10	mg	miligramo/s
	MHz	megahertz (frecuencia)
	Min	minuto/s
	ml	mililitro/s
	mM	Milimolar
15	mmol	milimol/es
	mol	mol/es
	MS	análisis espectral en masa
	N	normal o normalidad
	nM	Nanomolar
20	RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
	q	cuarteto
	RT	temperatura ambiente
	s	Singlete
	s-	Secundario
25	t-	Terciario
	t o IT	Triplete
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	μl	microlitro/s
30	μM	Micromol/es o micromolar

El símbolo "-" significa un enlace simple, "=" significa un enlace doble, "≡" significa un enlace triple, y "---" significa un enlace simple y opcionalmente un enlace doble. Cuando las estructuras químicas se representan o describen, salvo que se indique explícitamente lo contrario, se supone que todos los átomos de carbono tienen sustitución de hidrógeno para ajustarse a una valencia de cuatro.

- 35 "Administración" y variantes del mismo (por ejemplo, "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención significa introducir el compuesto o un profármaco del compuesto en el sistema del animal que necesita el tratamiento. Cuando un compuesto de la invención o profármaco del mismo se proporciona en combinación con uno o más otros agentes activos (por ejemplo, cirugía, radiación, y quimioterapia, etc.), se entiende que "administración" y sus variantes incluyen la introducción concurrente y secuencial del compuesto o profármaco del mismo y otros agentes.
- 40

- "Alquenilo" o "alquenilo inferior" significa un radical de hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un enlace doble e incluye etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo y similar.
- "Alquenilcarbonilo" significa un grupo C(O)R donde R es alquenilo, como se define en la presente memoria.
- 5 "Alqueniloxi" o "alqueniloxi inferior" significa un grupo -OR donde R es alquenilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen metoxi, etoxi, 1-metoxiprop-1-en-3-ilo, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similar.
- "Alcoxi" o "alcoxi inferior" significa un grupo -OR donde R es alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen metoxi, etoxi, 1-metoxiprop-1-en-3-ilo, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similar.
- 10 "Alcoxialquilo" significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con uno, dos, o tres grupos alcoxi, como se define en la presente memoria.
- "Alcoxicarbonilo" significa un grupo -C(O)OR donde R es alquilo como se define en la presente memoria.
- "Alcoxicarbonilalquilo" significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con uno, dos, o tres grupos alcoxicarbonilo, como se define en la presente memoria.
- 15 "Alquilo" o "alquilo inferior" significa un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo inferior incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo y similar. Un alquilo "C0" (como en "alquilo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>") es un enlace covalente. "Alquilo C<sub>6</sub>" se refiere a, por ejemplo, n-hexilo, isohexilo, y similar.
- 20 "Alquilamino" significa un radical -NHR donde R es alquilo como se define en la presente memoria, o un derivado de N-óxido del mismo, por ejemplo, metilamino, etilamino, n-, iso-propilamino, n-, iso-, terc-butilamino, o metilamino=N-óxido, y similar.
- "Alquilaminoalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con uno o dos grupos alquilamino, como se define en la presente memoria.
- "Alquilaminoalquilo" significa un grupo -OR donde R es alquilaminoalquilo, como se define en la presente memoria.
- 25 "Alquilcarbonilo" significa un grupo C(O)R donde R es alquilo, como se define en la presente memoria.
- "Alquilcarbonilamino" significa un grupo -NRC(O)R' donde R es hidrógeno o alquilo, como se define en la presente memoria, y R' es alquilo, como se define en la presente memoria.
- 30 "Alquileo" se refiere un hidrocarburo divalente lineal o ramificado, que no contiene ninguna insaturación y que tiene de dos a ocho átomos de carbono. Los ejemplos de alquileo incluyen etdiilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), prop-1,3-diilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,2-dimetilprop-1,3-diilo (-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), y similar.
- "Alquilsulfonilo" significa un grupo -S(O)<sub>2</sub>R donde R es alquilo, como se define en la presente memoria.
- "Alquiltio" significa un grupo -SR donde R es alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos de alquiltio incluyen metiltio y etiltio, y similar.
- 35 "Alquiltioalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con uno o dos grupos alquiltio, como se define en la presente memoria, por ejemplo 2-(metiltio)-etilo y 2-(etiltio)-etilo.
- "Alquinilo" o "alquinilo inferior" significa un radical hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un enlace triple e incluye etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-ilo y similar.
- "Amino" significa un -NH<sub>2</sub>.
- "Aminoalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con al menos un, específicamente uno, dos, o tres, grupos amino.
- 40 "Aminoalquilo" significa un grupo -OR donde R es aminoalquilo, como se define en la presente memoria.
- "Ariilo" significa un anillo mono o bicarbocíclico, de seis a catorce miembros, monovalente, en el que el anillo monocíclico es aromático y al menos uno de los anillos en el anillo bicíclico es aromático. Los ejemplos representativos incluyen fenilo, naftilo, y indanilo, y similar.
- 45 "Ariilalquilo" significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con uno o dos grupos ariilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos incluyen bencilo, fenetilo, fenilvinilo, fenilalilo y similar.
- "Ariiloxi" significa un grupo -OR donde R es ariilo como se define en la presente memoria.

"Aralalquilo" significa un grupo -OR donde R es arilalquilo como se define en la presente memoria.

"Arisulfonilo" significa un grupo -SO<sub>2</sub>R donde R es arilo como se define en la presente memoria;

"Carboxialquilo" significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con uno, dos, o tres grupos -C(O)OH.

5 "Carboxi éster" significa un grupo -C(O)OR donde R es alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo, arilo o arilalquilo, cada uno de los que se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y benciloxicarbonilo, y similar.

"Cianoalquilo" significa un radical alquilo, alqueno, o alquino, como se define en la presente memoria, sustituido con al menos uno, específicamente uno, dos, o tres grupos ciano.

10 "Cicloalquilo" significa un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico que tiene tres a trece átomos de carbono. El cicloalquilo puede estar saturado o parcialmente insaturado, pero no puede contener un anillo aromático. Cicloalquilo incluye sistemas anulares fusionados, puente y espiro. Los ejemplos de dichos radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

15 "Cicloalquilalquilo" significa grupo alquilo sustituido con uno o dos grupo/s cicloalquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen ciclopropilmetilo y 2-ciclobutil-etilo, y similar.

"Cicloalquilcarbonilo" significa un grupo -C(O)R donde R es cicloalquilo como se define en la presente memoria.

"Dialquilamino" significa un radical -NRR' donde R y R' son independientemente alquilo como se define en la presente memoria, o un derivado de N-óxido, o un derivado protegido del mismo, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, N,N-metilpropilamino o N,N-metiletilamino, y similar.

20 "Dialquilaminoalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con uno o grupos dialquilamino, como se define en la presente memoria.

"Dialquilaminoalquilo" significa un grupo -OR donde R es dialquilaminoalquilo, como se define en la presente memoria.

25 "Sistema anular fusionado" y "anillos fusionado" se refieren a un sistema anular policíclico que contiene anillos fusionados o puente; es decir, donde dos anillos tienen más de un átomo compartido en sus estructuras anulares. En esta solicitud, los sistemas anulares fusionados y policíclicos fusionados no son necesariamente todos los sistemas anulares aromáticos. Típicamente, pero no necesariamente, los policíclicos fusionados comparten un conjunto de átomos vecino, por ejemplo naftaleno o 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno. Un sistema de anillos espiro no es un policíclico fusionado por esta definición, pero los sistemas de anillos policíclicos fusionados de la invención pueden ellos mismos tener anillos espiro unidos a los mismos a través de un único átomo anular del policíclico fusionado. En algunos ejemplos, como un experto ordinario en la técnica puede apreciar, dos grupos adyacentes en un sistema aromático pueden estar fusionados entre sí para formar una estructura anular. La estructura de anillo condensado puede contener heteroátomos y puede ser opcionalmente sustituido con uno o más grupos. Además hay que señalar que los carbonos saturados de dichos grupos fusionados (es decir, estructuras de anillos saturados) pueden  
30  
35 contener dos grupos de sustitución.

"Haloaloxi" significa un grupo -OR' donde R' es haloalquilo como se define en la presente memoria, por ejemplo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi, y similar.

"Haloalcoialquilo" significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con uno, dos, o tres haloalcoxi, como se define en la presente memoria.

40 "Halógeno" o "halo" significa fluoro, cloro, bromo y yodo.

"Haloalqueno" significa un grupo alqueno, como se define en la presente memoria, sustituido con uno o más halógenos, específicamente uno a cinco átomos halo.

45 "Haloalquilo" significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con uno o más halógenos, específicamente uno a cinco átomos halo. Los ejemplos representativos incluyen 2,2-difluoroetilo, trifluorometilo, y 2-cloro-1-fluoroetilo, y similar.

50 "Heteroarilo" significa un radical monovalente monocíclico, bicíclico fusionado, o tricíclico fusionado de 5 a 14 átomos anulares que contiene uno o más, específicamente uno, dos, tres, o cuatro heteroátomos anulares independientemente seleccionados de -O-, -S(O)N-(n es 0, 1, o 2), -N-, -N(R)-, y siendo los átomos anulares restantes carbono, en el que el anillo que comprende un radical monocíclico es aromático y en el que al menos uno de los anillos fusionados que comprende un radical bicíclico o tricíclico es aromático. Uno o dos átomos de carbono anulares de cualquier anillo no aromático que comprende un radical bicíclico o tricíclico puede ser reemplazado por un grupo -C(O)-, -C(S)-, o -C(NH)-. R<sup>x</sup> es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, acilo, o alquilsulfonilo. El radical bicíclico

fusionado incluye sistemas anulares puente. A menos que se establezca lo contrario, la valencia puede estar ubicada en cualquier átomo de cualquier anillo del grupo heteroarilo, siempre que lo permitan las normas de valencia. En particular, cuando el punto de valencia está ubicado en el nitrógeno,  $R^x$  está ausente. Más específicamente, el término heteroarilo incluye, pero no se limita a, 1,2,4-triazolilo, 1,3,5-triazolilo, ftalimidilo, piridinilo, pirrolilo, imidazolilo, tienilo, furanilo, indolilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo (incluyendo, por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indol-2-ilo o 2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, y similar), isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, bencimidazolilo, benzodioxol-4-ilo, benzopiranilo, cinnolinilo, indolizínilo, naftiridin-3-ilo, ftalazin-3-ilo, ftalazin-4-ilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tetrazolo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo (incluyendo, por ejemplo, tetrahidroisoquinolin-4-ilo o tetrahidroisoquinolin-6-ilo, y similar), pirrolo[3,2-c]piridinilo (incluyendo, por ejemplo, pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilo o pirrolo[3,2-c]piridin-7-ilo, y similar), benzopiranilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, y los derivados de los mismos, o N-óxido o un derivado protegido del mismo.

"Heteroarilalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con uno o dos grupo/s heteroarilo como se define en la presente memoria.

"Heterocicloalquilo" significa un grupo monocíclico monovalente saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 átomos anulares o un grupo bicíclico fusionado monovalente saturado o parcialmente insaturado de 5 a 12 átomos anulares en el que uno o más, específicamente uno, dos, tres, o cuatro heteroátomos anulares independientemente seleccionados de -O-, -S(O)N-(n es 0, 1, o 2), -N=, -N( $R^y$ )- (donde  $R^y$  es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, acilo, o alquilsulfonilo), siendo los átomos anulares restantes carbono. Uno o dos átomos de carbono anulares pueden ser reemplazados por un grupo -C(O)-, -C(S)-, o -C( $\bar{N}H$ )-. El radical bicíclico fusionado incluye sistemas anulares puente. A menos que se establezca lo contrario, la valencia del grupo puede estar ubicada en cualquier átomo de cualquier anillo del radical, siempre que lo permitan las normas de valencia. En particular, cuando el punto de valencia está ubicado en un átomo de nitrógeno,  $R^y$  está ausente. Más específicamente el término heterocicloalquilo incluye, pero no se limita a, azetidínilo, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, morfolinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, tetrahidropiranilo, 2-oxopiperidinilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, perhidroazepínilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, decahidroisoquinolilo, tetrahidrofurilo, y tetrahidropiranilo, y los derivados de los mismos y N-óxido o un derivado protegido del mismo.

"Heterocicloalquilalquilo" significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con uno o dos grupo/s heterocicloalquilo, como se define en la presente memoria.

"Hidroxialquilo" significa un radical alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con al menos uno, específicamente uno, dos, o tres, grupo/s hidroxilo, siempre que si dos grupos hidroxilo están presentes los mismos no están en el mismo átomo de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxiopropilo, 3-hidroxiopropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxiopropilo, 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxiobutilo, 3,4-dihidroxiobutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxiopropilo, específicamente 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxiopropilo, o 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo, y similar.

"Hidroxiamino" significa un grupo -NH(OH).

"Opcional" o "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede o no producirse, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia se produce y casos en los que no se produce. Un experto normal en la técnica entenderá que, con respecto a cualquier molécula descrita como que contiene uno o más sustituyentes opcionales, sólo se pretende incluir compuestos factibles sintéticamente y/o estéricamente prácticos. "Opcionalmente sustituido" se refiere a todos los modificadores posteriores en un término. Así, por ejemplo, en el término "arilalquilo C 1-8 opcionalmente sustituido" tanto la porción "alquilo C-1-8" como la porción "arilo" de la molécula puede o no puede ser sustituido. Una lista de sustituciones opcionales ejemplares se presenta a continuación en la definición de "sustituido".

"Alquilo opcionalmente sustituido" significa un radical alquilo, como se define en la presente memoria, opcionalmente sustituido con uno o más grupo/s, específicamente uno, dos, tres, cuatro, o cinco grupos, independientemente seleccionados de alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, ciano, cianoalquilaminocarbonilo, alcoxi, alqueniloxi, hidroxilo, hidroxialcoxi, carboxi, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, alquil-S(O)<sub>0-2</sub>, alquenil-S(O)<sub>0-2</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonil-NR<sup>c</sup>- (donde R<sup>c</sup> es hidrógeno, alquilo, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi, alqueniloxi, o cianoalquilo), alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi, alquilaminoalquiloxi, dialquilaminoalquiloxi, alcoxycarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alcoxycarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, dialquilaminocarbonilamino, alcoxialquiloxi, y -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> (donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi, alqueniloxi, o cianoalquilo).

"Alquenilo opcionalmente sustituido" significa un radical alquenilo, como se define en la presente memoria, opcionalmente sustituido con uno o más grupo/s, específicamente uno, dos, o tres grupos, independientemente seleccionados de alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, ciano, cianoalquilaminocarbonilo, alcoxi, alqueniloxi, hidroxilo, hidroxialcoxi, carboxi, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, alquil-S(O)<sub>0-2</sub>, alquenil-S(O)<sub>0-2</sub>, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonil-NR<sup>C</sup>- (donde R<sup>C</sup> es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi, o alqueniloxi), alquilaminocarboniloxi, dialilaminocarboniloxi, alquilaminoalquiloxi, dialquilaminoalquiloxi, alcoxycarbonilo, alqueniloxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, dialquilaminocarbonilamino, alcoxialquiloxi, y -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> (donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente hidrógeno, opcionalmente sustituidos alquilo, alquenilo, opcionalmente sustituidos alquinilo, hidroxilo, alcoxi, o alqueniloxi).

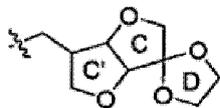
"Ariilo opcionalmente sustituido" significa un grupo ariilo, como se define en la presente memoria, que es opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro de los cinco grupos seleccionados de halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi, carboxi, carboxi éster, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(O)NR'R" (donde R' es hidrógeno o alquilo y R" es hidrógeno, alquilo, ariilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), -NR'C(O)R" (donde R' es hidrógeno o alquilo y R" es alquilo, ariilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), y -NHS(O)<sub>2</sub>R' (donde R' es alquilo, ariilo, o heteroarilo).

"Heteroarilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroarilo, como se define en la presente memoria, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados de halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi, hidroxilo, oxo (siempre que lo permitan las normas de valencia), carboxi, carboxi éster, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, ariilo opcionalmente sustituido, -C(O)NR'R" (donde R' es hidrógeno o alquilo y R" es hidrógeno, alquilo, ariilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), -NR'C(O)R" (donde R' es hidrógeno o alquilo y R" es alquilo, ariilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), y NHS(O)<sub>2</sub>R' (donde R' es alquilo, ariilo, o heteroarilo).

"Heterocicloalquilo opcionalmente sustituido" significa un heterocicloalquilo, como se define en la presente memoria, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco grupos seleccionados de halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, oxo, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi, heteroarilo sustituido, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, carboxi, carboxi éster, -C(O)NR'R" (donde R' es hidrógeno o alquilo y R" es hidrógeno, alquilo, ariilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), -NR'C(O)R" (donde R' es hidrógeno o alquilo y R" es alquilo, ariilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo), amino, alquilamino, dialquilamino, y -NHS(O)<sub>2</sub>R' (donde R' es alquilo, ariilo, o heteroarilo).

"Sistema anular puente saturado" se refiere a un sistema anular policíclico o bicíclico que no es aromático. Dicho sistema puede contener anillos heteroaromáticos pero no aromáticos, aislados o de insaturación conjugada en su estructura central (pero pueden tener sustitución aromática en el mismo). Por ejemplo, hexahidro-furo[3,2-b]furano, 2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-indeno, 7-aza-biciclo[2,2,1]heptano, y 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-naftaleno están todos incluidos en la clase "sistema anular puente saturado"

"Espirociclilo" o "anillo espirocíclico" se refiere a un anillo procedente de un carbono anular particular de otro anillo. Por ejemplo, tal como se representa a continuación, un átomo anular de un sistema anular puente saturado (anillos C y C'), pero no un átomo cabeza de puente, puede ser un átomo compartido entre el sistema anular saturado puente y un espirociclilo (anillo D) unido al mismo. Un espirociclilo puede ser carbocíclico o heteroalíclico.



"Paciente" para los fines de la presente solicitud incluye seres humanos y otros animales, particularmente mamíferos, y otros organismos. Así, los procedimientos son aplicables tanto a la terapia humana como a aplicaciones veterinarias. Específicamente, el paciente puede ser un mamífero; más específicamente, el paciente puede ser un ser humano.

"Enfermedades o afecciones quinasa dependientes" se refieren a afecciones patológicas que dependen de la actividad de una o más proteínas quinasas. Las quinasas, ya sea directamente o indirectamente, participan en las vías de transducción de señales de una variedad de actividades celulares incluyendo la proliferación, adhesión, migración, diferenciación e invasión. Las enfermedades asociadas a las actividades de quinasas incluyen el crecimiento tumoral, neovascularización patológica que soporta el crecimiento de tumores sólidos, y asociadas a otras enfermedades donde está implicada la excesiva vascularización local tal como enfermedades oculares (retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, y similares) e inflamación (psoriasis, artritis reumatoide, y similares).

Aunque no se desea ceñirse a la teoría, las fosfatasa también pueden desempeñar un papel en "enfermedades o

- afecciones quinasa dependientes" como cognados de quinastas; es decir, las quinastas fosforilan y las fosfatasas desfosforilan, por ejemplo sustratos proteicos. Por lo tanto los compuestos de la invención, si bien modulan la actividad de quinasa como se describe en la presente memoria, también pueden modular, ya sea directa o indirectamente, la actividad fosfatasa. Esta modulación adicional, si está presente, puede ser sinérgica (o no) a la actividad de los compuestos de la invención hacia una quinasa o familia quinasa relacionada o de otra manera interdependiente. En cualquier caso, como se dijo anteriormente, los compuestos de la invención son útiles para tratar enfermedades caracterizadas, en parte, por niveles anormales de proliferación celular (es decir, crecimiento tumoral), muerte celular programada (apoptosis), migración celular e invasión y angiogénesis asociadas al crecimiento tumoral.
- 5 "Cantidad terapéuticamente efectiva" es una cantidad de un compuesto de la invención, que cuando se administra a un paciente, mejora un síntoma de la enfermedad. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo el compuesto, estado de la enfermedad y su gravedad, edad del paciente a tratar, y similares. La cantidad terapéuticamente efectiva puede ser determinada rutinariamente por un experto ordinario en la técnica en base a sus conocimientos y a esta descripción.
- 10 "Cáncer" se refiere a estados de enfermedad celular-proliferativas, incluyendo pero sin limitarse a: Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas indiferenciado, células grandes indiferenciado, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolo), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, inestetelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, mioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomyoma; Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumor adenomatoide, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma tumoral de células gigantes malignas, osteochronoma (exostosis cartilaginosa), condroma benigna, condroblastoma, chondromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantomas, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (cáncer de endometrio), cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células granulosa-tecales, tumores de células Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células transparentes, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides (rhabdomyosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma); Hematológico: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno]; Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares displásicos nevos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis, y Glándulas suprarrenales: neuroblastoma. Por lo tanto, el término "célula cancerosa", como se proporciona en la presente memoria, incluye una célula afectada por una cualquiera de las afecciones identificadas anteriormente.

Una "sal aceptable para uso farmacéutico" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas. Información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se puede encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>ª</sup> edición, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, o S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19.

Los ejemplos e sales de adición ácidas aceptables para uso farmacéutico incluyen las formadas con ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; así como los ácidos orgánicos tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropionico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metilenebis-(ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropionico, acético trimetilácido, acético butilácido terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido p-toluenosulfónico, y ácido salicílico y similar.

Los ejemplos de sales de adición de base aceptables para uso farmacéutico incluyen las formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, tal como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similar. Las sales específicas son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio, y magnesio. Las sales derivadas de bases farmacéuticamente aceptables orgánicas no tóxicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas. Los ejemplos de bases orgánicas incluyen isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilenediamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, trometamina, N-metilglucamina, resinas de poliamina, y similar. Las bases orgánicas ejemplares son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina, colina, y cafeína.

"Profármaco" se refiere a compuestos que se transforman (típicamente rápidamente) in vivo para producir el ingrediente activo de las fórmulas anteriores, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. Los ejemplos comunes de un profármaco incluyen, pero no se limitan a, formas de éster y amida de un compuesto que tiene una forma activa que lleva un resto de ácido carboxílico. Los ejemplos de ésteres farmacéuticamente aceptables de compuestos que se describen en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, ésteres de alquilo (por ejemplo con entre aproximadamente uno y aproximadamente seis átomos de carbono), el grupo alquilo es una cadena lineal o ramificada. Los ésteres aceptables también incluyen ésteres de cicloalquilo y ésteres de arilalquilo tal como, pero sin limitarse a bencilo. Los ejemplos de amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se describen en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, amidas primarias, y amidas de alquilo secundarias y terciarias (por ejemplo con entre aproximadamente uno y aproximadamente seis carbonos).

"Metabolito" se refiere al producto de descomposición o final del compuesto o su sal producida por el metabolismo o la biotransformación en el animal o cuerpo humano; por ejemplo, biotransformación a una molécula más polar tal como por oxidación, reducción, o hidrólisis, o a un conjugado (véase Goodman y Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 8.sup.th Ed., Pergamon Press, Gilman et al. (eds), 1990 para un debate de la biotransformación). Como se utiliza en la presente memoria, el metabolito de un compuesto que se describe en la presente memoria o su sal puede ser la forma biológicamente activa del compuesto en el cuerpo. En un ejemplo, un profármaco puede ser usado de tal manera que la forma biológicamente activa, un metabolito, sea liberado in vivo. En otro ejemplo, un metabolito biológicamente activo se descubre por casualidad, es decir, no se realizó ningún diseño profármaco per se. Un ensayo para la actividad de un metabolito de un compuesto es conocido para un experto en la técnica a la luz de la presente descripción.

"Tratar", "tratamiento" de una enfermedad, trastorno, o síndrome, tal como se utiliza en la presente memoria, incluye (i) evitar que la enfermedad, trastorno o síndrome se produzca en un ser humano, es decir hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad, trastorno o síndrome no se desarrollen en un animal que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad, trastorno o síndrome pero que todavía no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad, trastorno o síndrome; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno, o síndrome, es decir, detener su desarrollo; y (iii) aliviar la enfermedad, trastorno, o síndrome, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno, o síndrome. Como es conocido en la técnica, pueden ser necesarios ajustes para la administración sistémica frente a la administración localizada, edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, interacción de drogas y la severidad de la condición, y serán determinables con experimentación de rutina por un experto normal en la técnica.

### Realizaciones de la invención

Una opción (A) de la divulgación es un compuesto de Fórmula I en el que  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ , y  $W^4$  son  $-C(R^1)^-$ ; -o uno o dos de  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ , y  $W^4$  son independientemente  $-N=$  y el resto son  $-C(R^1)^-$ ; donde cada  $R^1$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, nitro, alcoxi, haloalcoxi, halo, hidroxilo, ciano, amino, alquilamino, o dialquilamino; y todos los otros grupos son como se define en el Compendio de la Invención. Específicamente,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ , y  $W^4$  son  $-C(R^1)^-$  y cada  $R^1$  es independientemente hidrógeno o alquilo; o uno de  $W^1$  y  $W^4$  es  $-N=$  y el otro es  $-C(H)^-$ . Más específicamente,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ , y  $W^4$  son donde cada  $R^1$  es independientemente hidrógeno o alquilo. Aún más específicamente,  $R^1$  es hidrógeno.

Otra opción (B) de la divulgación es un compuesto de Fórmula I donde  $R^{50}$  es hidrógeno, alquilo, alquenoilo, halo, haloalquilo, haloalquenoilo, hidroxilo, alcoxi, alquenoilo, haloalcoxi, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino,  $N(R^{55})C(O)$ -alquilo  $C_1-C_6-N(R^{55a})R^{55b}$ , alquilcarbonilo, alquenoilcarbonilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, ciano, alquiltio,  $-S(O)_2NR^{55}R^{55a}$ , o alquilcarbonilamino; donde  $R^{55}$  y  $R^{55b}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquenoilo y  $R^{55a}$  es hidrógeno, alquilo, alquenoilo, hidroxilo, o alcoxi; y todos los otros grupos son como se define más arriba. Específicamente,  $R^{50}$  es hidrógeno.

Otra opción (C) de la divulgación es un compuesto de Fórmula I donde  $R^{51}$  es hidrógeno o alquilo; y todos los otros grupos son como se define más arriba. Específicamente,  $R^{51}$  es alquilo. Más específicamente,  $R^{51}$  es metilo.

Otra opción (D) de la divulgación es un compuesto de Fórmula I donde  $R^{52}$  es hidrógeno o halo; y todos los otros grupos son como se define más arriba. Específicamente  $R^{52}$  es hidrógeno o fluoro. Más específicamente,  $R^{52}$  es

hidrógeno.

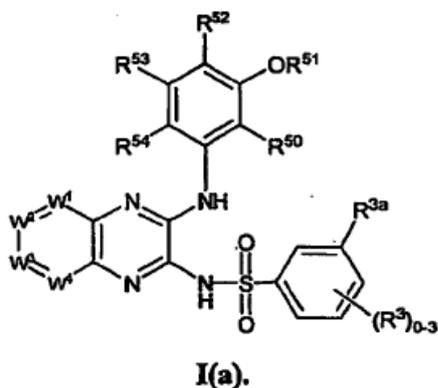
5 Otra opción (E) de la divulgación es un compuesto de Fórmula I donde  $R^{53}$  es hidrógeno, alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, hidroxilo, alcoxi, alqueniloxi, haloalcoxi, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino,  $N(R^{55})C(O)$ -alquileo  $C_1-C_6-N(R^{55a})R^{55b}$ , alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, carboxi, alcocarbonilo, ciano, alquiltio,  $-S(O)_2NR^{55}R^{55a}$ , o alquilcarbonilamino; donde  $R^{55}$  y  $R^{55b}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquenilo y  $R^{55a}$  es hidrógeno, alquilo, alquenilo, hidroxilo, o alcoxi; y todos los otros grupos son como se define más arriba. Específicamente,  $R^{53}$  es hidrógeno, alcoxi, nitro, amino, o  $N(R^{55})C(O)$ -alquileo  $C_1-C_6-N(R^{55a})R^{55b}$ . Más específicamente,  $R^{53}$  es hidrógeno, metoxi, nitro, amino, o  $NHC(O)CH_2N(CH_3)_2$ . Aún más específicamente,  $R^{53}$  es hidrógeno o metoxi.

10 Otra opción (F) de la divulgación es un compuesto de Fórmula I donde  $R^{54}$  es hidrógeno, alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, hidroxilo, alcoxi, alqueniloxi, haloalcoxi, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino,  $-N(R^{55})C(O)$ -alquileo  $C_1-C_6-N(R^{55a})R^{55b}$ , alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, carboxi, alcocarbonilo, ciano, alquiltio,  $-S(O)_2NR^{55}R^{55a}$ , o alquilcarbonilamino; donde  $R^{55}$  y  $R^{55b}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquenilo y  $R^{55a}$  es hidrógeno, alquilo, alquenilo, hidroxilo, o alcoxi; y todos los otros grupos son como se define más arriba. Específicamente,  $R^{54}$  es hidrógeno, alquilo, alcoxi, o halo. Más específicamente,  $R^{54}$  es hidrógeno, metilo, metoxi, bromo, o cloro. Aún más específicamente,  $R^{54}$  es hidrógeno, metoxi, o cloro.

20 Otra opción (G) de la divulgación es un compuesto de Fórmula I donde  $R^{50}$ ,  $R^{52}$ , y  $R^{53}$  son hidrógeno y  $R^{54}$  es halo o alcoxi;  $R^{50}$ ,  $R^{52}$ , y  $R^{54}$  son hidrógeno y  $R^{53}$  es alcoxi; o  $R^{50}$  y  $R^{52}$  son hidrógeno y  $R^{53}$  y  $R^{54}$  junto con los carbonos a los que están unidos forman un heteroarilo de 6 miembros; y todos los otros grupos son como se define más arriba. Más específicamente,  $R^{50}$ ,  $R^{52}$ , y  $R^{53}$  son hidrógeno y  $R^{54}$  es cloro o metoxi;  $R^{50}$ ,  $R^{52}$ , y  $R^{54}$  son hidrógeno y  $R^{53}$  es metoxi; o  $R^{50}$  y  $R^{52}$  son hidrógeno y  $R^{53}$  y  $R^{54}$  junto con los carbonos a los que están unidos forman piridinilo. Aún más específicamente,  $R^{50}$ ,  $R^{52}$ , y  $R^{53}$  son hidrógeno y  $R^{54}$  es cloro o metoxi; o  $R^{50}$ ,  $R^{52}$ , y  $R^{54}$  son hidrógeno y  $R^{53}$  es metoxi.

En una opción más específica (G1) de la opción G es un compuesto de Fórmula I donde  $R^{51}$  es metilo.

25 Otra opción (H) es un compuesto de Fórmula I donde B es fenilo sustituido con  $R^{3a}$  y opcionalmente además sustituido con uno, dos, o tres  $R^3$ ; y todos los otros grupos son como se define más arriba. Específicamente, B es fenilo sustituido con  $R^{3a}$ . Más específicamente el compuesto es de Fórmula I(a):



Aún más específicamente, B es fenilo sustituido con  $R^{3a}$  como se describe en la y no está además sustituido con  $R^3$ .

30 Otra opción (J) está dirigida a un compuesto de Fórmula I donde B es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres  $R^3$ . Específicamente, B es tien-3-ilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, o tiazolilo, cada uno de los que es opcionalmente sustituido con uno o dos  $R^3$ . Más específicamente, B es tien-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, o pirazol-5-ilo, cada uno de los que es opcionalmente sustituido con uno o dos  $R^3$ . Aún más específicamente, B es tien-3-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, isoxazol-4-ilo, o pirazol-4-ilo, cada uno de los que es opcionalmente sustituido con uno o dos  $R^3$ . Aún más específicamente, B es piridin-3-ilo, 2-hidroxi-piridin-5-ilo, isoxazol-4-ilo, o pirazol-4-ilo, cada uno de los que es opcionalmente sustituido con uno o dos  $R^3$ .

40 Otra realización (K) proporciona un compuesto de Fórmula I o la donde  $R^{3a}$  es ciano; hidroxiamino; carboxi; alquilsulfonilo, aminoalquiloxi; alquilaminoalquiloxi; dialquilaminoalquiloxi;  $N(R^7)C(O)$ -alquileo  $C_1-C_6-N(R^{7a})(R^{7b})$ ;  $-C(O)NR^8R^{8a}$ ,  $NR^9C(O)R^{9a}$ ,  $-C(O)N(R^{10})$ -alquileo  $C_1-C_6-N(R^{10a})R^{10b}$ ,  $-NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$  donde  $R^{11a}$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $NR^{13}C(O)OR^{13a}$ ,  $-C(O)N(R^{14})N(R^{14a})(R^{14b})$ ;  $-S(O)_2N(R^{15})$ -alquileo  $C_1-C_6-N(R^{15a})R^{15b}$ ,  $-C(O)N(R^{16})$ -alquileo  $C_1-C_6-C(O)OR^{16a}$ , heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos aminoalquilo, alquilaminoalquilo, o dialquilaminoalquilo;  $N(R^{17})C(=N(R^{17b})(R^{17a}))(NR^{17c}R^{17d})$ ;  $N(R^{18})C(O)$ -alquileo  $C_1-C_6-N(R^{18b})C(O)R^{18a}$ ;  $-C(O)N(R^{19})$ -alquileo  $C_1-C_6-C(O)R^{19a}$ ;  $N(R^{22})C(O)$ -alquileo  $C_1-C_6-N(R^{22b})N(R^{22c})(R^{22a})$ ; alquileo

C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>23</sup>)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>23b</sup>)R<sup>23a</sup>, o NR<sup>24</sup>C(O)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OR<sup>24a</sup>; donde cada uno del alquileo en R<sup>3a</sup> es independientemente opcionalmente además sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos seleccionados de halo, hidroxi, amino, alquilamino, y dialquilamino; y todos los otros grupos son como se define más arriba.

- Específicamente, R<sup>3a</sup> es
- 5 -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>,  
-NHC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
-NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)NH(CH<sub>3</sub>), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(O)H,  
NHC(O)CH<sub>2</sub>(azetidín-1-ilo), NHC(O)(pirrolidín-2-ilo), -NHC(O)CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>OH, NHC(O)(azetidín-4-ilo),  
-NHC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHOH,  
NHC(O)(piperidín-3-ilo), NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-metil-1,4-diazepán-1-ilo), -NHC(O)CH(NH<sub>2</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
10 -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH(OH)(CH<sub>3</sub>)), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),  
-NHC(O)(1-aminocicloprop-1-ilo), NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>ciclopropilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(3-(dimetilamino)-azetidín-1-ilo),  
NHC(O)(piperidín-2-ilo), NHC(O)(morfolín-4-ilo), NHC(O)CH<sub>2</sub>(pirrolidín-1-ilo);  
NHC(O)CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(imidazol-5-ilo),  
NHC(O)(l-aminociclopent-1-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
15 NHC(O)(N-(imidazol-4-ilmetil)-azetidín-3-ilo), NHC(O)(N-etil-azetidín-3-ilo), -NHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)(N-metil-pirrolidín-3-ilo), NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),  
-NHC(O)CH<sub>2</sub>(3-hidroxi-pirrolidín-1-ilo), NHC(O)(l-amino-ciclobut-1-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>,  
-NHC(O)CH<sub>2</sub>(3-piperidín-1-il-azetidín-1-ilo), -NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)(1-hidroxíciclopropilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
-NH C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>OH, NHC(O)(piridazín-4-ilo), -NHC(O)(N-metil-piperidín-4-ilo),  
20 -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>(3-dimetilamino-pirrolidín-1-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
-NHC(O)(1-ciclopropilmetil-azetidín-3-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NHC(O)(imidazol-2-ilo), -NHC(O)(imidazol-4-ilo),  
-NHC(O)(1,2-oxazol-5-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(piperidín-1-ilo), -NHC(O)(3-oxo-ciclopent-1-ilo),  
-NHC(O)(2-hidroxi-piridín-6-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(3-fluoro-4-hidroxifenilo), NHC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
25 -NHC(O)(1-(furan-2-ilmetil)-azetidín-3-ilo), HC(O)(pirimidín-5-ilo), -NHC(O)(pirrol-2-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
-NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>(3-metil-1,2-oxazol-5-ilo), NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>(3-hidroxifenilo),  
-NHC(O)(N-metil-pirrol-2-ilo), -NHC(O)(2-amino-tetrahidropirán-2-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-metilamino-piperidín-1-ilo),  
-NHC(O)(piperidín-1-ilo), -NHC(O)(N-metil-pirrolidín-2-ilo), -NHC(O)(tien-3-ilo),  
-NHC(O)(N-(ciclopropilcarbonil)azetidín-3-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-metilpiperazín-1-ilo), -NHC(O)(N-bencilazetidín-3-ilo),  
-NHC(O)(2-cloro-piridín-3-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(piridín-4-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>),  
30 -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(bencilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -NHC(O)[1-(C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-azetidín-3-il], -NHC(O)(piridín-3-ilo),  
-NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -NHC(O)(1-[C(O)CH<sub>3</sub>]piperidín-4-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(2-metil-pirrolidín-1-ilo),  
-NHC(O)(furan-3-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)(2-cloropiridín-5-ilo), -NHC(O)(2-clorofenilo),  
-NHC(O)CH<sub>2</sub>(piridín-2-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(3-dimetilamino-azetidín-1-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(piridín-3-ilo),  
-NHC(O)CH<sub>2</sub>(2-clorofenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,  
35 -NHC(O)CH<sub>2</sub>(2-bencil-pirrolidín-1-ilo), NHC(O)(furan-2-ilo), -NHC(O)(2-cloro-piridín-4-ilo), -NH C(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>,  
-NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)(4-clorofenilo), -NHC(O)(4-metil-fenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)O(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,  
-NHC(O)(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHOCH<sub>2</sub>(2-metoxifenilo), -NHC(O)(piridín-4-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>[4-(3,4-diclorofenil)-piperazín-1-ilo],  
-NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(piridín-3-ilo), -NHC(O)(tetrahidrofuran-3-ilo),  
-NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>(2-metilfenilo), -NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>(3-fluorofenilo),  
40 -NHC(O)CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>fenilo, -NHC(O)(2-metil-cicloprop-1-ilo), -NHC(O)(2-metil-4-metoxifenilo),  
-NHC(O)(2-metilpiridín-3-ilo), -NHC(O)(4-metoxifenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-etilpiperazín-1-ilo), -NHC(O)(tien-2-ilo),  
-NHC(O)(3-fluoro-2-metilfenilo), NHC(O)(2-bromo-tien-3-ilo), -NHC(O)(4-fluorofenilo),  
-NHC(O)CH<sub>2</sub>(3-metilpiperidín-1-ilo), -NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
-NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(2-fluorofenilo), -NHC(O)(3-dimetilaminofenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-metilpiperidín-1-ilo),  
45 -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(2-n-propilfenilo), -NHC(O)fenilo, -NHC(O)(pirazín-2-ilo), -NHC(O)(3-fluoro-4-metoxifenilo),  
-NHC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>O(4-fluorofenilo), NHC(O)(1-metilcarbonil-azetidín-3-ilo),  
-NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(4-metilfenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(fenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-alilpiperazín-1-ilo), NHC(O)(2-metilfenilo),  
-NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -NHC(O)(3-metilfuran-2-ilo), -NHC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHO bencilo,  
-NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(3-clorofenilo), -NHC(O)ciclobutilo, -NHC(O)CH<sub>2</sub>(3-metoxifenilo), -NHC(O)(1-metilcicloprop-1-ilo),  
50 -NHC(O)(3-fluorofenilo), -NHC(O)(4-dimetilaminofenilo), -NHC(O)(3,4-diclorofenilo),  
-NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>(2-metilfenilo), NHC(O)CH<sub>2</sub>(2-fluorofenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
-NHC(O)(tiazol-4-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)bencilo, -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>(tien-2-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>(piridín-2-ilo),  
-NHC(O)(3-metoxifenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>(3-cloro-4-metilfenilo), -NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
-NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-clorofenilo), -NHC(O)(3-fluoro-4-metilfenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>O(2-metilfenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(ciclohexilo),  
55 -NHC(O)(2-fenil-cicloprop-1-ilo), -NHC(O)(3-clorofenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(2-metoxifenilo),  
-NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(3-metoxifenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(2-fluoro-4-metil-fenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>(3-fluoro-fenilo),  
-NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-metoxi-fenil), -NHC(O)bencilo, -NHC(O)(2,4-diclorofenilo), -NHC(O)(3-oxo-ciclohex-1-ilo),  
-NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(3-fluorofenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(3-clorofenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)fenilo,  
-NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>(2,4-dimetilfenilo), NHC(O)CH<sub>2</sub>(2-metil-piperidín-1-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(2-metoxifenilo),  
60 NHC(O)CH<sub>2</sub>(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-2-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub><sup>-</sup>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(2-metilfenilo),  
-NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-oxo-piperidín-1-ilo), -NHC(O)(2-fluorofenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)fenilo,  
NHC(O)(2-fluoro-6-metoxifenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(2-isopropilfenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(2-metoxifenilo),  
NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>(2-fenil-morfolín-4-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(4-metoxifenilo),  
NHC(O)CH<sub>2</sub>N(alil)ciclopentilo, -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)ciclopropilo,  
65 -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(3-terc-butilfenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(n-propil)ciclopropilmetilo, -NHC(O)CH<sub>2</sub>(2-oxo-ciclopentilo),

- NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(4-clorofenilo), NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-piperidin-1-il)piperidin-1-ilo), NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-ciclopentilpiperazin-1-ilo),  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>(2-metilfenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>(3-fluoro-6-metilfenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(2-clorofenilo), -NHC(O)(3-fluoro-6-metilfenilo), -NHC(O)(4-fluoro-3-metilfenilo),  
 -NHC(O)(2,3-diclorofenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>Ofenilo, -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(2,3-dimetilfenilo), -NHC(O)(2-fluoro-5-metilfenilo),  
 5 -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHOCH<sub>2</sub>(4-metilfenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-isopropilpiperazin-1-ilo), NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-fluorofenilo),  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O) (2-metoxi-4-metilfenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-n-propilpiperidin-1-ilo),  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>O(3-metilfenilo), -NHC(O)(tetrahidrofuran-2-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(3-hidroxi ymetilpiperidin-1-ilo), -NHC(O) (1  
 -terc-butoxicarbonilpiperidin-2-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>(piridin-3-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)fenilo,  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(ciclopentilo), -NHC(O)(2,5-diclorofenilo),  
 10 -NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-metilcarbonilpiperazin-1-ilo), -NHC(O)(5-fluoro-2-metoxifenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)ciclohexilo,  
 -NHC(O)(5-metil-1,2-oxazol-3-ilo), NHC(O)(3-metilpiridin-3-ilo), -NHC(O)(2-metoxipiridin-3-ilo),  
 -NHC(O)(3,5-diclorofenil), NHC(O)CH<sub>2</sub>(tiazolidin-3-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-[C(O)H]-piperazin-1-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(2  
 piridin-4-ilpiperidin-1-ilo), -NHC(O)(2-metoxifenil), -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 15 -NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-[C(O)H]-homopiperazin-1-ilo), NHC(O)(1-fenilcicloprop-1-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(2,6-dimetilmorfolin-4-ilo),  
 NHC(O)CH<sub>2</sub>(2-fenilpirrolidin-1-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(morfolin-4-ilo), C(O)NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH(pirrolidin-3-ilo), -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(pirrolidin-1-ilo), -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  
 -C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>(piperidin-2-ilo), -C(O)NH(1-metilazetidín-3-ilo),  
 -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(piperidin-1-ilo), -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH(1-metilpiperidin-3-ilo),  
 -C(O)NH(piperidin-3-ilo), -C(O)NHCH<sub>2</sub>(1-metilpiperidin-3-ilo), -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>,  
 20 -C(O)NH(1-etilpiperidin-3-ilo), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)(3-aminopirrolidin-1-ilo), -C(O)(3-metilaminopirrolidin-1-ilo), -C(O)OH,  
 -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(morfolin-4-ilo), -C(O)NHCH<sub>2</sub>(1-etilpirrolidin-2-ilo), -C(O)(4-amino-3-oxo-pirazoli din-1-ilo),  
 -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)(3-aminociclobut-1-ilo), -C(O)NHCH<sub>2</sub>(piridin-3-ilo), -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,  
 -C(O)NH(3-oxo-pirazolidin-4-ilo), NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(imidazol-4-ilo), -C(O)(3-dimetilaminopirrolidin-1-ilo),  
 -C(O)NHCH<sub>2</sub>(piridin-4-ilo), -C(O)N(CH<sub>3</sub>)(1-metil-pirrolidin-3-ilo), -C(O)(3-dietilaminopirrolidin-1-ilo),  
 25 -C(O)NH(pirrol-1-ilo), -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(pirrolidin-1-ilo), -C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>,  
 -C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, -C(O)(3-aminopiperidin-1-ilo), -C(O)NH CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH(morfolin-4-ilo),  
 -C(O)NHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(imidazol-1-ilo), -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN,  
 -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(2-oxo-pirrolidin-1-ilo), -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(piridin-4-ilo), -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
 30 -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(morfolin-4-ilo), C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -C(O)NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(piperidin-1-ilo), -C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)NH(piperidin-1-ilo), -C(O)NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>,  
 -C(O)NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(morfolin-4-ilo), -C(O)(2-dimetilaminometilpiperidin-1-ilo), -C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>,  
 -C(O)NHCH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(O)(piperidin-1-ilo), -C(O)(4-metilpiperazin-1-ilo), -C(O)(2  
 35 piperidin-1-ilmetil-piperidin-1-ilo), cyan, -NHCH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -S(O)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 5-(N,N-dimetilaminometil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHC[N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]=[N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], -OCHF<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, O  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-dimetilaminopiperidin-1-ilo).

En una opción más específica (L), el compuesto de Fórmula I o la es aquel donde R<sup>3a</sup> es hidroxiamino,  
 40 -N(R<sup>7</sup>)C(O)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>7a</sup>)(R<sup>7b</sup>), -C(O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8a</sup>, NR<sup>9c</sup>(O)R<sup>9a</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>10a</sup>)R<sup>10b</sup>,  
 -NR<sup>11c</sup>(O)NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>, N(R<sup>22</sup>)C(O)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>22b</sup>)-N(R<sup>22c</sup>)(R<sup>22a</sup>); -NR<sup>13c</sup>(O)OR<sup>13a</sup>, -N(R<sup>18</sup>)C(O)-alquileo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>18b</sup>)C(O)R<sup>18a</sup>, NR<sup>24c</sup>(O)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OR<sup>24a</sup>, o -N(R<sup>20</sup>)C(O)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-C(O)R<sup>20a</sup>; en el que cada  
 uno del aquileo en R<sup>3a</sup> es independientemente opcionalmente además sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos  
 45 seleccionados de halo, hidroxilo, y amino; y todos los otros grupos son como se define más arriba. Específicamente,  
 R<sup>3a</sup> es NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)NH(CH<sub>3</sub>), -NHC(O)H, -NHC(O)CH<sub>2</sub>(azetidín-1-ilo), NHC(O)(pirrolidin-2-ilo),  
 -NHC(O)CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>OH, NHC(O)(azetidín-4-ilo), -NHC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), -NH<sub>2</sub>, NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHOH, o -NHC(O)(piperidin-3-ilo).

En una opción más específica (M) el compuesto es de Fórmula I o la y R<sup>3a</sup> -N(R<sup>7</sup>)C(O)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>7a</sup>)(R<sup>7b</sup>); y  
 50 R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, o  
 dialquilaminoalquilo; y todos los otros grupos son como se define más arriba. Más específicamente, R<sup>3a</sup> es  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), -NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, HC(O)CH<sub>2</sub>NCH CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, o  
 55 NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)NH(CH<sub>3</sub>).

La opción (N) proporciona un compuesto de Fórmula I donde cada R<sup>3</sup> es independientemente halo; ciano; alquilo;  
 alquileo; alcoxi; hidroxiamino; carboxi; alquilsulfonilo; aminoalquilo; alquilaminoalquilo; dialquilaminoalquilo;  
 N(R<sup>7</sup>)C(O)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>7a</sup>)(R<sup>7b</sup>); -C(O)NR<sup>8a</sup>R<sup>8a</sup>, NR<sup>9c</sup>(O)R<sup>9a</sup>; -C(O)N(R<sup>10</sup>)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>10a</sup>)R<sup>10b</sup>,  
 -NR<sup>11c</sup>(O)NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup> donde R<sup>11a</sup>; -C(O)R<sup>12</sup>; NR<sup>13c</sup>(O)OR<sup>13a</sup>; -C(O)N(R<sup>14</sup>)N(R<sup>14a</sup>)(R<sup>14b</sup>); -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>15</sup>)-alquileo  
 60 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>15a</sup>)R<sup>15b</sup>; -C(O)N(R<sup>16</sup>)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-C(O)OR<sup>16a</sup>; heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos  
 aminoalquilo, alquilaminoalquilo, o dialquilaminoalquilo; N(R<sup>17</sup>)-C(=N(R<sup>17b</sup>)(R<sup>17a</sup>))(NR<sup>17c</sup>R<sup>17d</sup>); N(R<sup>18</sup>)C(O)-alquileo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>18b</sup>)C(O)R<sup>18a</sup>; -C(O)N(R<sup>19</sup>)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-C(O)R<sup>19a</sup>; N(R<sup>22</sup>)C(O)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>22b</sup>)(R<sup>22c</sup>)(R<sup>22a</sup>);  
 alquileo C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>23</sup>)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>23b</sup>)R<sup>23a</sup>; o NR<sup>24c</sup>(O)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OR<sup>24a</sup>; en el que cada uno del

alquileo en R<sup>3</sup> es independientemente opcionalmente además sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos seleccionados de halo, hidroxilo, amino, alquilamino, y dialquilamino; y todos los otros grupos son como se define más arriba.

- Específicamente, cada R<sup>3</sup> es independientemente metilo, bromo, cloro, fluoro, -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>),  
 5 -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)NH(CH<sub>3</sub>), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(O)H, NHC(O)CH<sub>2</sub>(azetidín-1-ilo), HC(O)(pirrolidín-2-ilo),  
 -NHC(O)CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>OH, NHC(O)(azetidín-4-ilo), NHC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHOH, NHC(O)(piperidín-3-ilo), NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-metil-1,4-diazepán-1-ilo),  
 10 -NHC(O)CH(NH<sub>2</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH(OH)(CH<sub>3</sub>)), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F,  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -NHC(O)(laminocicloprop-1-ilo), NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>ciclopropilo),  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>(3-(dimetilamino)-azetidín-1-ilo), NHC(O)(piperidín-2-ilo), -NHC(O)(morfolín-4-ilo),  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>(pirrolidín-1-ilo), -NHC(O)CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>(imidazol-5-ilo), -NHC(O)(laminocicloprop-1-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),  
 15 NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), NHC(O)(N-(imidazol-4-ilmetil)-azetidín-3-ilo), -NHC(O)(N-etil)-azetidín-3-ilo),  
 -NHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)(N-metil-pirrolidín-3-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),  
 -NH C(O)CH<sub>2</sub>(3-hidroxil-pirrolidín-1-ilo), -NHC(O)(1-amino-ciclobut-1-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -NH  
 C(O)CH<sub>2</sub>(3-piperidín-1-ilazetidín-1-ilo), -NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)(1-hidroxilciclopropilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH  
 C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>OH, NHC(O)(piridazín-4-ilo), -NHC(O)(N-metil-piperidín-4-ilo), -NH  
 C(O)CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>(3-dimetilamino-pirrolidín-1-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 20 -NHC(O)(1-ciclopropilmetil)-azetidín-3-ilo), NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NHC(O)(imidazol-2-ilo), NHC(O)(imidazol-4-ilo),  
 -NHC(O)(1,2-oxazol-5-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(piperidín-1-ilo), -NHC(O)(3-oxo-ciclopent-1-ilo),  
 -NHC(O)(2-hidroxil-piridín-6-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(3-fluoro-4-hidroxifenilo), -NHC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH  
 C(O)(1-(furan-2-ilmetil)-azetidín-3-ilo), -NHC(O)(pirimidín-5-ilo), -NHC(O)(pirrol-2-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)CH<sub>2</sub>(3-metil-1,2-oxazol-5-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>(3-hidroxifenilo),  
 25 -NHC(O)(N-metil-pirrol-2-ilo), -NHC(O)(2-amino-tetrahidropirán-2-ilo), NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-metil) amino-piperidín-1-ilo),  
 -NHC(O)(piperidín-1-ilo), -NHC(O)(N-metil-pirrolidín-2il), -NH C(O)(tien-3il),  
 -NHC(O)(N-(ciclopropilcarbonil)azetidín-3-ilo), NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-metilpiperazín-1-ilo), -NHC(O)(N-bencilazetidín-3-ilo),  
 -NHC(O)(2-cloro-piridín-3-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(piridín-4-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sup>-</sup>CH<sub>2</sub>), NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(bencil),  
 NHC(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -NHC(O)[1-(C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-azetidín-3-ilo], -NHC(O)(piridín-3-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>,  
 30 -NHC(O)(1-[C(O)CH<sub>3</sub>]piperidín-4-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(2-metil-pirrolidín-1-ilo), -NHC(O)(furan-3-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -NHC(O)(2-cloropiridín-5-ilo), -NHC(O)(2-clorofenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(piridín-2-ilo),  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>(3-dimetilamino)-azetidín-1-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(piridín-3-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(2-clorofenilo),  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, NHC(O)CH<sub>2</sub>(2-bencil-pirrolidín-1-ilo),  
 -NHC(O)(furan-2-ilo), NH C(O)(2-cloro-piridín-4-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH  
 C(O)(4-clorofenilo), -NHC(O)(4-metil-fenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)O(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NHC(O)(benzo[d][1,3]dioxo-1-5-ilo),  
 35 NHC(O)CH<sub>2</sub>NHOCH<sub>2</sub>(2-metoxifenilo), -NHC(O)(piridín-4-ilo), -NHC(O)CH [4-(3,4-diclorofenil)-piperazín-1-il],  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(piridín-3-ilo), NHC(O)(tetrahidrofuran-3-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>(2-metilfenil),  
 -NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>(3-fluorofenilo), NHC(O)CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>fenilo, -NHC(O)(2-metil-cicloprop-1-ilo),  
 -NHC(O)(2-metil-4-metoxifenilo), -NHC(O)(2-metilpiridín-3-ilo), -NHC(O)(4-metoxifenilo),  
 40 -NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-etilpiperazín-1-ilo), -NHC(O)(tien-2-ilo), NHC(O)(3-fluoro-2-metilfenilo), NHC(O)(2-bromo-tien-3-ilo),  
 -NHC(O)(4-fluorofenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(3-metilpiperidín-1-ilo), -NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(2-fluorofenilo), -NHC(O)(3-dimetilaminofenilo),  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-metilpiperidín-1-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(2-n-propilfenilo), -NHC(O)fenilo, -NHC(O)(pirazín-2-ilo),  
 -NHC(O)(3-fluoro-4-metoxifenilo), -NHC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHC(O)CH<sub>2</sub>O(4-fluorofenilo),  
 45 -NHC(O)(1-metilcarbonil)-azetidín-3-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(4-metilfenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(fenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-alil-  
 piperazín-1-ilo), -NHC(O)(2-metilfenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -NHC(O)(3-metilfuran-2-ilo), -NHC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHO(bencil), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(3-clorofenilo), -NHC(O)ciclobutilo, -NHC(O)CH<sub>2</sub>(3-metoxifenilo),  
 NHC(O)(1-metilcicloprop-1-ilo), -NHC(O)(3-fluorofenilo), -NHC(O)(4-dimetilaminofenilo), -NHC(O)(3,4-diclorofenilo),  
 NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>(2-metilfenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(2-fluorofenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 50 -NHC(O)(tiazol-4-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)bencilo, -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>(tien-2-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>(piridín-2-ilo),  
 -NHC(O)(3-metoxifenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>(3-cloro-4-metilfenilo), -NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-clorofenilo), -NHC(O)(3-fluoro-4-metilfenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>O(2-metilfenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(ciclohexilo),  
 -NHC(O)(2- fenil-cicloprop-1-ilo), -NHC(O)(3-clorofenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(2-metoxifenilo),  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(3-metoxifenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(2-fluoro-4-metil-fenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>(3-fluoro-fenilo),  
 55 -NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-metoxi-fenilo), -NHC(O)encilo, NHC(O)(2,4-diclorofenilo), -NHC(O)(3-oxo-ciclohex-1-ilo),  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(3-fluorofenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(3-clorofenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)fenilo,  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>(2,4-dimetilfenilo), NHC(O)CH<sub>2</sub>(2-metil-piperidín-1-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(2-metoxifenilo),  
 NHC(O)CH<sub>2</sub>(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-2-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sup>-</sup>CH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(2-metilfenilo),  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-oxo-piperidín-1-ilo), -NHC(O)(2-fluorofenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)fenilo,  
 60 -NHC(O)(2-fluoro-6-metoxifenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(2-isopropilfenilo), NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(2-metoxifenilo),  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>(2-fenil-morfolín-4-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(4-metoxifenilo),  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(alil)ciclopentilo, NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)ciclopropilo,  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(3-terc-butilfenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(n-propil)(ciclopropilmetil), NHC(O)CH<sub>2</sub>(2-oxo-cycloprop-1-ilo), -NH  
 C(O)CH<sub>2</sub>NH(4-clorofenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-piperidín-1-il)piperidín-1-ilo), NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-ciclopropilpiperazín-1-ilo),  
 65 -NHC(O)CH<sub>2</sub>(2-metilfenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>(3-fluoro-6-metilfenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,

- NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(2-clorofenilo), -NHC(O)(3-fluoro-6-metilfenilo), -NHC(O)(4-fluoro-3-metilfenilo),  
 -NHC(O)(2,3-diclorofenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>Ofenilo, NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(2,3-dimetilfenilo), -NHC(O)(2-fluoro-5 -metilfenil),  
 NHC(O)CH<sub>2</sub>NHOCH<sub>2</sub>(4-metilfenilo), NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-isopropilpiperazin-1-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-fluorofenilo),  
 5 -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)(2-metoxi-4-metilfenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-n-propilpiperidin-1-ilo),  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>O(3-metilfenilo), -NHC(O)(tetrahidrofuran-2-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(3-hidroxi metilpiperidin-1-ilo),  
 -NHC(O)(1-terc-butoxicarbonilpiperidin-2-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>(piridin-3-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)fenilo,  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(ciclopentilo), -NHC(O)(2,5-diclorofenilo),  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-metilcarbonilpiperazin-1-ilo), -NHC(O)(5-fluoro-2-metoxifenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)ciclohexilo,  
 -NHC(O)(5-metil-1,2-oxazol-3-ilo), -NHC(O)(3-metilpiridin-3-ilo), -NHC(O)(2-metoxipiridin-3-ilo),  
 10 -NHC(O)(3,5-diclorofenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(tiazolidin3-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-[C(O)H]-piperazin-1-ilo),  
 -NHC(O)CH<sub>2</sub>(2-piridin-4-ilpiperidin-1-ilo), -NHC(O)(2-metoxifenilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH  
 C(O)CH<sub>2</sub>(4-[C(O)H]-homopiperazin-1-ilo), NHC(O)(1-fenilcicloprop-1-ilo), -NHC(O)CH<sub>2</sub>(2,6-dimetilmorfolin-4-ilo),  
 NHC(O)CH<sub>2</sub>(2-fenilpirrolidin-1-ilo); -NHC(O)CH<sub>2</sub>(morfolin-4-ilo), C(O)NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 15 -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH(pirrolidin-3-ilo), -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(pirrolidin-4-ilo), -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,  
 -C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>(piperidin-2-ilo), -C(O)NH(1-metilazetidid-3-ilo),  
 -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(piperidin-1-ilo), -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH(1-metilpiperidin-3-ilo), C(O)NH(piperidin-3-ilo),  
 -C(O)NHCH<sub>2</sub>(1-metilpiperidin-3-ilo), C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, -C(O)NH(1-etilpiperidin-3-ilo), -C(O)NH<sub>2</sub>,  
 -C(O)(3-aminopirrolidin-1-ilo), -C(O)(3-metilaminopirrolidin-1-ilo), -C(O)OH, C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(morfolin-4-ilo),  
 -C(O)NHCH<sub>2</sub>(1-etilpirrolidin-2-ilo), -C(O)(4-amino-3-oxo-pirazolidin-1-ilo), -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)(3-aminociclobut-1-ilo),  
 20 -C(O)NHCH<sub>2</sub>(piridin-3-ilo), -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(O)NH(3-oxo-pirazolidin-4-ilo), -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(imidazol-4-ilo),  
 -C(O)(3-dimetilaminopirrolidin-1-ilo), -C(O)NHCH<sub>2</sub>(piridin-4-ilo), -C(O)N(CH<sub>3</sub>)(1-metil-pirrolidin-3-ilo),  
 -C(O)(3-dietilaminopirrolidin-1-ilo), -C(O)NH(pirrol-1-ilo), -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(piperidin-1-ilo),  
 -C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, -C(O)(3-aminopiperidin-1-ilo),  
 -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH(morfolin-4-ilo), -C(O)NHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(imidazol-1-ilo),  
 25 -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>,  
 -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(2-oxo-pirrolidin-1-ilo),  
 -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(piridin-4-ilo), -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(morfolin-4-ilo),  
 -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
 -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(piperidin-1-ilo),  
 30 C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)NH(piperidin-1-ilo), -C(O)NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -C(O)NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(morfolin-4-ilo),  
 -C(O)(2-dimetilaminometilpiperidin-1-ilo), -C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -C(O)NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(O)(piperidin-1-ilo), -C(O)(4-metilpiperazin-1-ilo), -C(O)(2-piperidin-1-ilmetil-piperidin-1-ilo), cyan,  
 -NHCH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 35 5-(N,N-dimetilaminometil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 NHC[N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]=N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>(4-dimetilaminopiperidin-1-ilo), o metoxi.

En una opción más específica (P), el compuesto de Fórmula I es aquel donde cada R<sup>3</sup> es independientemente halo, alquilo, hidroxiamino, N(R<sup>7</sup>)C(O)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>7a</sup>)(R<sup>7b</sup>), -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>, -NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9a</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>10a</sup>)R<sup>10b</sup>, -NR<sup>11</sup>C(O)NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>, N(R<sup>22</sup>)C(O)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>22b</sup>), N(R<sup>22c</sup>)(R<sup>22a</sup>), -NR<sup>13</sup>C(O)OR<sup>13a</sup>, -N(R<sup>18</sup>)C(O)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>18b</sup>)C(O)R<sup>18a</sup>, -NR<sup>24</sup>C(O)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OR<sup>24a</sup>, o -N(R<sup>20</sup>)C(O)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-C(O)R<sup>20a</sup>, en el que cada uno del alquileo en R<sup>3</sup> es independientemente opcionalmente además sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos seleccionados de halo, hidroxilo, y amino; y todos los otros grupos son como se define más arriba. Específicamente, cada R<sup>3</sup> es independientemente metilo, cloro, -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)NH(CH<sub>3</sub>), -NHC(O)H, NHC(O)CH<sub>2</sub>(azetidid-1 ilo), NHC(O)(pirrolidin-2-ilo), NHC(O)CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>OH, NHC(O)(azetidid-4-ilo), -NHC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHOH, o NHC(O)(piperidin-3-ilo).

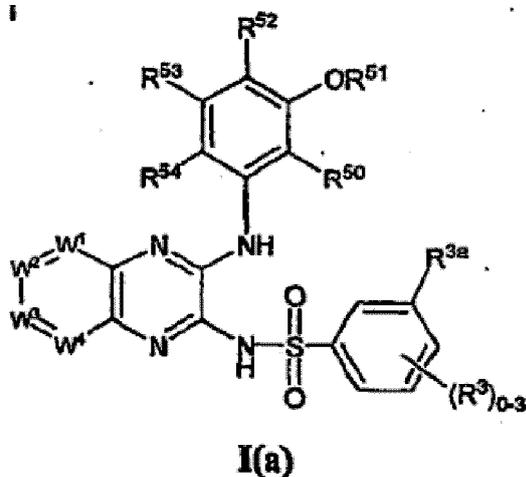
En una opción más específica (Q), el compuesto de Fórmula I es aquel donde R<sup>3</sup> es alquilo o -N(R<sup>7</sup>)C(O)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>7a</sup>)(R<sup>7b</sup>) y R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo; y todos los otros grupos son como se define más arriba. Más específicamente, cada R<sup>3</sup> es independientemente metilo, NHC(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), -NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>, NHC(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHC(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, o NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)NH(CH<sub>3</sub>).

En otra opción específica (R), el compuesto de Fórmula I es aquel donde B es fenilo, R<sup>3</sup> no está presente o R<sup>3</sup> es halo, alquilo, o alcoxi; R<sup>3a</sup> es -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9a</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>7a</sup>)(R<sup>7b</sup>), o -C(O)N(R<sup>10</sup>)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>10a</sup>)R<sup>10b</sup> en el que cada uno del alquileo en R<sup>3a</sup> es independientemente opcionalmente además sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos seleccionados de halo, hidroxilo, y amino; y todos los otros grupos son como se define más arriba.

En una opción más específica (R1) de la realización R, el compuesto es aquel donde R<sup>50</sup>, R<sup>52</sup>, y R<sup>53</sup> son hidrógeno y R<sup>54</sup> es halo o alcoxi; R<sup>50</sup>, R<sup>52</sup>, y R<sup>54</sup> son hidrógeno y R<sup>53</sup> es alcoxi; o R<sup>50</sup> y R<sup>52</sup> son hidrógeno y R<sup>53</sup> y R<sup>54</sup> junto con los carbonos a los que están unidos forman un heteroarilo de 6 miembros; y todos los otros grupos son como se define más arriba. Específicamente, R<sup>50</sup>, R<sup>52</sup>, y R<sup>53</sup> son hidrógeno y R<sup>54</sup> es halo o alcoxi; o R<sup>50</sup>, R<sup>52</sup>, y R<sup>54</sup> son hidrógeno y R<sup>53</sup> es alcoxi.

En una opción más específica (R2) de la opción R, el compuesto es aquel donde R<sup>51</sup> es metilo.

En una opción más específica (S), el compuesto de Fórmula la:



5 Es aquel donde R<sup>3</sup> no está presente o R<sup>3</sup> es alquilo y R<sup>3a</sup> es N(R<sup>7</sup>)C(O)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>7a</sup>)(R<sup>7b</sup>), -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9a</sup>, o -C(O)N(R<sup>10</sup>)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>10a</sup>)R<sup>10b</sup>, en el que cada uno del alquileo en R<sup>3a</sup> es independientemente opcionalmente además sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos seleccionados de halo, hidroxilo, y amino; y todos los otros grupos son como se define más arriba. Específicamente, R<sup>3</sup> no está presente o es metilo. Más específicamente, R<sup>3</sup> no está presente.

10 En una opción más específica (S1) de la opción S es aquel donde R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>7a</sup>, y R<sup>7b</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, o dialquilaminoalquilo; R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>8a</sup> es heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo; R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>9a</sup> es hidrógeno, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilalquilo; y R<sup>10</sup>, R<sup>10a</sup>, y R<sup>10b</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, o dialquilaminoalquilo.

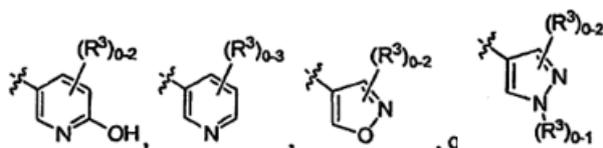
15 En una opción más específica (S2) de la opción S es aquel donde R<sup>50</sup>, R<sup>52</sup>, y R<sup>53</sup> son hidrógeno y R<sup>54</sup> es halo o alcoxi; o R<sup>50</sup>, R<sup>52</sup>, y R<sup>54</sup> son hidrógeno y R<sup>53</sup> es alcoxi; o R<sup>50</sup> y R<sup>52</sup> son hidrógeno y R<sup>53</sup> y R<sup>54</sup> junto con los carbonos a los que están unidos forman un heteroanillo de 6 miembros. Específicamente, R<sup>50</sup>, R<sup>52</sup>, y R<sup>53</sup> son hidrógeno y R<sup>54</sup> es halo o alcoxi; o R<sup>50</sup>, R<sup>52</sup>, y R<sup>54</sup> son hidrógeno y R<sup>53</sup> es alcoxi.

En una opción más específica (S3) de la opción S el compuesto es aquel donde R<sup>51</sup> es metilo.

20 En otra opción específica (T), el compuesto de Fórmula I es aquel donde B es heteroarilo, un R<sup>3</sup> es halo, alquilo, o alcoxi y un segundo R<sup>3</sup> es -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9a</sup>, N(R<sup>7</sup>)C(O)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>7a</sup>)(R<sup>7b</sup>), o -C(O)N(R<sup>10</sup>)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>10a</sup>)R<sup>10b</sup> en el que cada uno del alquileo en R<sup>3</sup> es independientemente opcionalmente además sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos seleccionados de halo, hidroxilo, y amino; y todos los otros grupos son como se define más arriba.

25 En otra opción específica (T1) de la opción T, el compuesto es aquel donde R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>7a</sup>, y R<sup>7b</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, o dialquilaminoalquilo; R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>8a</sup> es heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo; R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilo y R<sup>9a</sup> es hidrógeno, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilalquilo; R<sup>10</sup>, R<sup>10a</sup> y R<sup>10b</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, o dialquilaminoalquilo.

En otra opción específica U, el compuesto de Fórmula I es aquel donde B es



30 cada R<sup>3</sup> (cuando R<sup>3</sup> está presente) es independientemente halo, alquilo, alcoxi, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9a</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(O)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>7a</sup>)(R<sup>7b</sup>) o -C(O)N(R<sup>10</sup>)-alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-N(R<sup>10a</sup>)R<sup>10b</sup> y todos los otros grupos son como se define más arriba.

En una opción más específica (U1) de la opción U, el compuesto de Fórmula I es aquel donde  $R^{50}$ ,  $R^{52}$ , y  $R^{53}$  son hidrógeno y  $R^{54}$  es halo o alcoxi;  $R^{50}$ ,  $R^{52}$ , y  $R^{54}$  son hidrógeno y  $R^{53}$  es alcoxi; o  $R^{50}$  y  $R^{52}$  son hidrógeno y  $R^{53}$  y  $R^{54}$  junto con los carbonos a los que están unidos forman un heteroarilo de 6 miembros; y todos los otros grupos son como se define más arriba. Específicamente,  $R^{50}$ ,  $R^{52}$ , y  $R^{53}$  son hidrógeno y  $R^{54}$  es halo o alcoxi; o  $R^{50}$ ,  $R^{52}$ , y  $R^{54}$  son hidrógeno y  $R^{53}$  es alcoxi.

En una opción más específica (U2) de la opción U el compuesto de Fórmula I es aquel donde  $R^{51}$  es metilo.

En otra opción específica (U3) de la opción U, el compuesto de Fórmula I es aquel donde  $R^7$  es hidrógeno o alquilo y  $R^{7a}$ , y  $R^{7b}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, o dialquilaminoalquilo;  $R^8$  es hidrógeno o alquilo y  $R^{8a}$  es heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo;  $R^9$  es hidrógeno o alquilo y  $R^{9a}$  es hidrógeno, heterocicloalquilo, o heterocicloalquilalquilo;  $R^{10}$ ,  $R^{10a}$ , y  $R^{10b}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, o dialquilaminoalquilo.

En otra opción de la invención (V) el compuesto de Fórmula I es aquel donde  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ , y  $W^4$  son  $-C(H)^-$ ; o  $W^2$  y  $W^3$  son  $-C(H)=$  y uno de  $W^1$  y  $W^4$  es  $-N=$  y el otro es  $-C(H)^-$ ;

$R^{50}$  es hidrógeno;

$R^{51}$  es hidrógeno o alquilo;

$R^{52}$  es hidrógeno;

$R^{53}$  es hidrógeno, alcoxi, nitro, amino, o  $-N(R^{55})C(O)$ -alquileo  $C_1$ - $C_6$ - $N(R^{55a})R^{55b}$ , y  $R^{54}$  es hidrógeno, alquilo, alcoxi, o halo; o  $R^{53}$  y  $R^{54}$  junto con los carbonos a los que están unidos forman un heteroarilo de 6 miembros;

B es fenilo sustituido con  $R^{3a}$  y opcionalmente además sustituido con un  $R^3$ ; o B es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos  $R^3$ ;

$R^{3a}$  es ciano; hidroxiamino; carboxi; alquilsulfonilo, aminoalquilo; alquilaminoalquilo; dialquilaminoalquilo;  $N(R^7)C(O)$ -alquileo  $C_1$ - $C_6$ - $N(R^{7a})(R^{7b})$ ;  $-C(O)NR^8R^{8a}$ ;  $NR^9C(O)R^{9a}$ ;  $-C(O)N(R^{10})$ -alquileo  $C_1$ - $C_6$ - $N(R^{10a})R^{10b}$ ;  $-NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$  donde  $R^{11a}$ ;  $-C(O)R^{12}$ ;  $NR^{13}C(O)OR^{13a}$ ;  $-C(O)N(R^{14})N(R^{14a})(R^{14b})$ ;  $-S(O)_2N(R^{15})$ -alquileo  $C_1$ - $C_6$ - $N(R^{15a})R^{15b}$ ;  $-C(O)N(R^{16})$ -alquileo  $C_1$ - $C_6$ - $C(O)OR^{16a}$ ; heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos aminoalquilo, alquilaminoalquilo, o dialquilaminoalquilo;  $N(R^{17})C(=N(R^{17b})(R^{17a}))(NR^{17c}R^{17d})$ ;  $N(R^{18})C(O)$ -alquileo  $C_1$ - $C_6$ - $N(R^{18b})C(O)R^{18a}$ ;  $-C(O)N(R^{19})$ -alquileo  $C_1$ - $C_6$ - $C(O)R^{19a}$ ;  $N(R^{22})C(O)$ -alquileo  $C_1$ - $C_6$ - $N(R^{22b})N(R^{22c})(R^{22a})$ ; -alquileo  $C_0$ - $C_6$ - $N(R^{23})$ -alquileo  $C_1$ - $C_6$ - $N(R^{23b})R^{23a}$  o  $NR^{24}C(O)$ -alquileo  $C_1$ - $C_6$ - $OR^{24a}$ ; en el que cada uno del alquileo en  $R^{3a}$  es independientemente opcionalmente Fuster sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos seleccionados de halo, hidroxilo, y amino;

cada  $R^3$  (cuando  $R^3$  está presente) es independientemente halo; ciano; alquilo; alqueno; alcoxi; hidroxiamino; carboxi; alquilsulfonilo, aminoalquilo; alquilaminoalquilo; dialquilaminoalquilo;  $-N(R^7)C(O)$ -alquileo  $C_1$ - $C_6$ - $N(R^{7a})(R^{7b})$ ;  $-C(O)NR^8R^{8a}$ ;  $NR^9C(O)R^{9a}$ ;  $-C(O)N(R^{10})$ -alquileo  $C_1$ - $C_6$ - $N(R^{10a})R^{10b}$ ;  $-NR^{11}C(O)NR^{11a}R^{11b}$  donde  $R^{11a}$ ;  $-C(O)R^{12}$ ;  $NR^{13}C(O)OR^{13a}$ ;  $-C(O)N(R^{14})N(R^{14a})(R^{14b})$ ;  $-S(O)_2N(R^{15})$ -alquileo  $C_1$ - $C_6$ - $N(R^{15a})R^{15b}$ ;  $-C(O)N(R^{16})$ -alquileo  $C_1$ - $C_6$ - $C(O)OR^{16a}$ ; heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos aminoalquilo, alquilaminoalquilo, o dialquilaminoalquilo;  $N(R^{17})C(=N(R^{17b})(R^{17a}))(NR^{17c}R^{17d})$ ;  $N(R^{18})C(O)$ -alquileo  $C_1$ - $C_6$ - $N(R^{18b})C(O)R^{18a}$ ;  $-C(O)N(R^{19})$ -alquileo  $C_1$ - $C_6$ - $C(O)R^{19a}$ ;  $N(R^{22})C(O)$ -alquileo  $C_1$ - $C_6$ - $N(R^{22b})N(R^{22c})(R^{22a})$ ; -alquileo  $C_0$ - $C_6$ - $N(R^{23})$ -alquileo  $C_1$ - $C_6$ - $N(R^{23b})R^{23a}$  o  $NR^{24}C(O)$ -alquileo  $C_1$ - $C_6$ - $OR^{24a}$ ; en el que cada uno del alquileo en  $R^3$  es independientemente opcionalmente además sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos seleccionados de halo, hidroxilo, y amino;

siempre que cuando  $R^{50}$  y  $R^{52}$  son hidrógeno,  $R^{51}$  es hidrógeno o metilo,  $R^{53}$  es hidrógeno o metoxi, y  $R^{54}$  es hidrógeno o metoxi, después B no es 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, tien-2-ilo, o tien-2-il sustituido con un  $R^3$  donde  $R^3$  es halo.

Otra opción (W) es un compuesto de Fórmula I donde  $R^{50}$ ,  $R^{53}$ , y  $R^{54}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, hidroxilo, alcoxi, alquenoiloxi, haloalcoxi, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino,  $-N(R^{55})C(O)$ -alquileo  $C_1$ - $C_6$ - $N(R^{55a})R^{55b}$ , alquilcarbonilo, alquenoilcarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo, ciano, alquilo,  $-S(O)R^{55}R^{55a}$ , o alquilcarbonilamino y donde  $R^{55}$  y  $R^{55b}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, o alquenoil y  $R^{55a}$  es hidrógeno, alquilo, alqueno, hidroxilo, o alcoxi; o  $R^{53}$  y  $R^{54}$  junto con los carbonos a los que están unidos forman un heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros.

Otra opción (X) es un compuesto de Fórmula I donde  $R^{53}$  y  $R^{54}$  junto con los carbonos a los que están unidos forman un heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros.

También se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, Fórmula Ia, o un compuesto de acuerdo a las opciones anteriores A-X y un vehículo aceptable para uso farmacéutico, excipiente o diluyente.

También se describe un procedimiento para inhibir PI3K en una célula, que comprende poner en contacto una célula

en la que se desea la inhibición de PI3K con un compuesto de Fórmula I, Ia, o II o un compuesto de acuerdo a las opciones A-X. Específicamente, el compuesto es de Fórmula I o Ia.

5 También se describe un procedimiento para tratar una enfermedad, trastorno, o síndrome mediado por PI3K cuyo procedimiento comprende administrar a un paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, Ia, o II o un compuesto de acuerdo a las opciones A-X. Específicamente, el compuesto es de Fórmula I o Ia. Más específicamente, el compuesto es de fórmula Ia.

10 Más específicamente, la enfermedad es cáncer. Aun más específicamente, el cáncer es cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de endometrio, carcinoma gástrico, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de páncreas, carcinoma de próstata, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (LMC), o carcinoma de tiroides. Aun más específicamente, el cáncer es cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de mama, cáncer rectal, cáncer de colon, o glioblastoma.

15 También se describe el empleo de los compuestos de la invención en un procedimiento para seleccionar agentes candidatos que se unen a, por ejemplo PI3K. En ese procedimiento, la proteína se une a un soporte, se añade un compuesto de la invención al ensayo. Alternativamente, el compuesto se une al soporte y se añade la proteína. Las clases de agentes candidatos entre los que se pueden buscar agentes de unión novedosos incluyen anticuerpos específicos, agentes de unión no naturales identificados en selecciones de bibliotecas químicas, análogos peptídicos, etc. De particular interés son los ensayos de selección para agentes candidatos que tienen una baja toxicidad para las células humanas. Se puede usar una amplia variedad de ensayos para este propósito, incluyendo ensayos de unión a proteína, proteína marcada in vitro, ensayos de cambio de movilidad electroforética, inmunoensayos para la unión a proteínas, ensayos funcionales (ensayos de fosforilación, etc.) y similares.

20 La determinación de la unión del agente candidato contra, por ejemplo, PI3K puede hacerse en un número de maneras. En un ejemplo, el agente candidato (el compuesto de la invención) se etiqueta, por ejemplo, con un resto fluorescente o radiactivo y la unión se determina directamente. Por ejemplo, esto puede hacerse uniendo toda o una porción de la proteína PI3K a un soporte sólido, añadiendo un agente marcado (por ejemplo un compuesto de la invención en el que al menos un átomo ha sido reemplazado por un isótopo detectable), lavando el exceso de reactivo, y determinando si la cantidad de la etiqueta es aquella presente en el soporte sólido. Varias etapas de bloqueo y lavado pueden ser utilizadas como se conoce en la técnica.

25 El término "marcado" como se usa en la presente memoria está destinado a incluir tanto marcado indirecto como directo con un compuesto que proporciona una señal detectable, por ejemplo, radioisótopo, marcador fluorescente, enzimas, anticuerpos, partículas tal como partículas magnéticas, etiqueta quimioluminiscente, o moléculas de unión específica, y similares. Las moléculas de unión específicas incluyen pares tal como biotina y estreptavidina, digoxina y antidigoxina, y similares. Para los miembros de unión específicos, el miembro complementario normalmente estaría marcado con una molécula que proporciona la detección, de acuerdo con procedimientos conocidos, como se describe anteriormente. La etiqueta puede proporcionar directamente o indirectamente una señal detectable.

30 En algunas realizaciones, sólo uno de los componentes está marcado. Por ejemplo, la proteína PI3K puede ser etiquetada en las posiciones de tirosina utilizando  $^{125}\text{I}$ , o con fluoróforos. Alternativamente, más de un componente puede marcarse con diferentes etiquetas; utilizando  $^{125}\text{I}$  para las proteínas, por ejemplo, y un fluoróforo para los agentes candidatos.

35 Los compuestos de la invención también se pueden utilizar como competidores para la detección de candidatos farmacológicos adicionales. Los términos "agente bioactivo candidato" o "candidato farmacológico" o equivalentes gramaticales, como se usa en la presente memoria describen cualquier molécula, por ejemplo proteína, oligopéptido, molécula orgánica pequeña, polisacáridos, polinucleótidos, etc., que debe ser ensayada en cuanto a bioactividad. Ellos pueden ser capaces de alterar directamente o indirectamente el fenotipo de proliferación celular o la expresión de una secuencia de proliferación celular, incluyendo secuencias de ácidos nucleicos y secuencias de proteínas. En otros casos, se seleccionan la alteración de la proteína de proliferación celular y/o la actividad de unión. En el caso donde se selecciona la unión o actividad de proteínas; algunas realizaciones excluyen las moléculas que ya se sabe que se unen a la proteína particular. Los ejemplos de realización de los ensayos descritos en la presente memoria incluyen agentes candidatos, que no se unen a la proteína diana en su estado nativo endógeno, denominados en la presente memoria como agentes "exógenos". En un ejemplo, los agentes exógenos excluyen adicionalmente anticuerpos contra PI3K.

40 Los agentes candidatos pueden abarcar numerosas clases químicas, aunque típicamente son moléculas orgánicas que tienen un peso molecular de más de aproximadamente 100 y menos de aproximadamente 2.500 daltons. Los agentes candidatos comprenden grupos funcionales necesarios para la interacción estructural con proteínas, particularmente unión a hidrógeno y unión lipofílica, y normalmente incluyen al menos una amina, carbonilo, hidroxilo, éter, o grupo carboxilo, por ejemplo al menos dos de los grupos químicos funcionales. Los agentes candidatos a menudo comprenden estructuras heterocicloalquilo o carbono cíclico y/o estructuras aromáticas o heteroaromáticas sustituidas con uno o más de los grupos funcionales anteriores. Los agentes candidatos también se encuentran entre biomoléculas incluyendo péptidos, sacáridos, ácidos grasos, esteroides, purinas, pirimidinas, derivados,

análogos estructurales, o combinaciones de los mismos.

Los agentes candidatos se obtienen de una amplia variedad de fuentes incluyendo bibliotecas de compuestos sintéticos o naturales. Por ejemplo, están disponibles numerosos medios para la síntesis aleatoria y dirigida de una amplia variedad de compuestos orgánicos y biomoléculas, incluyendo la expresión de oligonucleótidos aleatorios. Alternativamente, las bibliotecas de compuestos naturales en forma de extractos bacterianos, fúngicos, vegetales y animales están disponibles o se producen fácilmente. Adicionalmente, las bibliotecas producidas sintéticamente o naturales y los compuestos se modifican fácilmente mediante medios químicos convencionales, bioquímicos y físicos. Los agentes farmacológicos conocidos pueden someterse a modificaciones químicas dirigidas o al azar, tal como acilación, alquilación, esterificación, amidificación para producir análogos estructurales.

5 En un ejemplo, la unión del agente candidato se determina a través del uso de ensayos de unión competitiva. En este ejemplo, el competidor es un resto de unión conocido para unirse a IGFIR, tal como un anticuerpo, péptido, socio de unión, ligando, etc. En ciertas circunstancias, puede haber unión competitiva como entre el agente candidato y el resto de unión, con el radical de unión desplazando al agente candidato.

15 En algunos ejemplos, el agente candidato está marcado. O bien el agente candidato, o el competidor, o ambos, primero se agrega a la proteína PI3K durante un tiempo suficiente para permitir la unión, si está presente. Las incubaciones pueden realizarse a cualquier temperatura que facilite la actividad óptima, típicamente entre 4 ° C y 40 °C.

20 Los períodos de incubación se seleccionan para una actividad óptima, pero también pueden optimizarse para facilitar la rápida selección de alto rendimiento. Normalmente entre 0,1 y 1Horas será suficiente. El exceso de reactivo se elimina generalmente o se lava. A continuación, se añade el segundo componente, y se sigue la presencia o ausencia del componente marcado, para indicar la unión.

25 En un ejemplo, el competidor se añade primero, seguido por el agente candidato. El desplazamiento del competidor es una indicación de que el agente candidato se está uniendo a PI3K y por lo tanto es capaz de unirse, y potencialmente modular, la actividad de P13K. En esta realización, cualquier componente puede estar marcado. Por lo tanto, por ejemplo, si el competidor está marcado, la presencia del marcador en la solución de lavado indica el desplazamiento por parte del agente. Alternativamente, si el agente candidato está marcado, la presencia de etiqueta en el soporte indica el desplazamiento.

30 En un ejemplo alternativo, el agente candidato se añade en primer lugar, con la incubación y el lavado, seguido por el competidor. La ausencia de unión por el competidor puede indicar que el agente candidato se une a PI3K con una afinidad superior. Por lo tanto, si el agente candidato está marcado, la presencia de etiqueta sobre el soporte, junto con la falta de unión del competidor, puede indicar que el agente candidato es capaz de unirse a PI3K.

Puede tener valor identificar el sitio de unión de PI3K. Esto se puede hacer en una variedad de maneras. En una realización, una vez que PI3K se identifica como la unión al agente candidato, PI3K es fragmentada o modificada y los ensayos se repiten para identificar los componentes necesarios para la unión.

35 La modulación se prueba mediante la detección de agentes candidatos capaces de modular la actividad de P13K que comprende las etapas de combinar un agente candidato con PI3K, como más arriba, y determinar una alteración en la actividad biológica de PI3K. Por lo tanto, en esta realización, el agente candidato debe unirse (aunque esto puede no ser necesario), y alterar su actividad bioquímica o biológica como se define en la presente memoria. Los procedimientos incluyen procedimientos de selección in vitro y selección in vivo de células para alteraciones en la viabilidad celular, morfología, y similares.

40 Alternativamente, la detección diferencial puede ser utilizada para identificar candidatos de fármacos que se unen a P13K nativo, pero no pueden unirse a PI3K modificado.

45 Pueden ser utilizados controles positivos y controles negativos en los ensayos. Por ejemplo, todas las muestras de prueba y de control se llevan a cabo al menos por triplicado para obtener resultados estadísticamente significativos. La incubación de las muestras es durante un tiempo suficiente para la unión del agente a la proteína. Después de la incubación, las muestras se lavan libres de material no específicamente unido y se determina la cantidad de agente unido, generalmente marcado. Por ejemplo, cuando se emplea un radiomarcador, las muestras se pueden contar en un contador por centelleo para determinar la cantidad de compuesto unido.

50 Una variedad de otros reactivos se puede incluir en los ensayos de selección. Estos incluyen reactivos como sales, proteínas neutras, por ejemplo, albúmina, detergentes, etc., que se pueden utilizar para facilitar la unión óptima proteína-proteína y/o reducir interacciones no específicas o de fondo. También pueden ser utilizados los reactivos que de otro modo mejoran la eficiencia del ensayo, tal como inhibidores de proteasa, inhibidores de nucleasas, agentes anti-microbianos, etc. La mezcla de componentes puede añadirse en cualquier orden que proporcione la unión requerida.

55 Un experto normal en la técnica entendería que ciertos complejos de ligando a proteína cristalizados, en los complejos ligando-PI3K particulares, y sus coordenadas de estructura de rayos-x correspondientes se pueden

utilizar para revelar nueva información estructural útil para comprender la actividad biológica de quinasas como se describe en la presente memoria. Además, las características estructurales clave de las proteínas mencionadas anteriormente, particularmente, la forma del sitio de unión del ligando, son útiles en procedimientos para el diseño o la identificación de moduladores selectivos de quinasas y en la resolución de estructuras de otras proteínas con características similares. Dichos complejos ligando-proteína, con compuestos de la invención como su componente ligando, son un aspecto de la invención.

Los cristales de calidad de rayos x adecuados pueden usarse como parte de un procedimiento para identificar un agente candidato capaz de unirse a y modular la actividad de quinasas. Tales procedimientos pueden caracterizarse por los siguientes aspectos: a) introducir en un programa informático adecuado, información que define un dominio de unión a ligando de una quinasa en una conformación (por ejemplo como se define por las coordenadas de estructura de rayos x obtenidas a partir de los cristales de calidad de rayos X adecuados como se describe arriba más) en el que el programa informático crea un modelo de estructuras tridimensionales del dominio de unión a ligando, b) introducir un modelo de estructura tridimensional de un agente candidato en el programa informático, c) superponer el modelo del agente candidato sobre el modelo del dominio de unión a ligando, d) evaluar si el modelo de agente candidato se adapta espacialmente en el dominio de unión a ligando. Los aspectos a-d no se realizan necesariamente en el orden mencionado. Tales procedimientos pueden implicar, además: realizar el diseño farmacológico racional con el modelo de estructura tridimensional, y seleccionar un agente candidato potencial en relación con el modelado informático.

Además, un experto en la técnica apreciará que tales procedimientos pueden además implicar: emplear un agente candidato, así determinado para ajustarse espacialmente en el dominio de unión a ligando, en un ensayo de actividad biológica para la modulación de quinasa, y determinar si dicho agente candidato modula actividad quinasa en el ensayo. Tales procedimientos también pueden incluir administrar el agente candidato, determinado para modular la actividad quinasa, a un mamífero que padece una afección tratable por la modulación de quinasa, tal como aquellas que se describen más arriba.

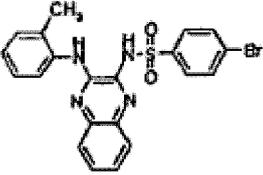
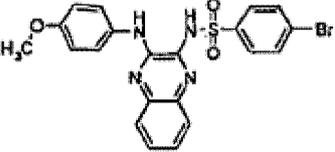
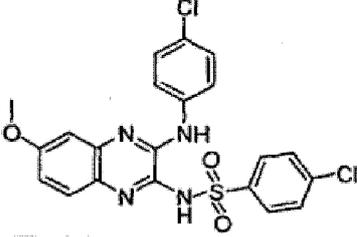
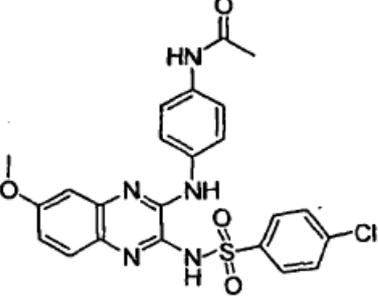
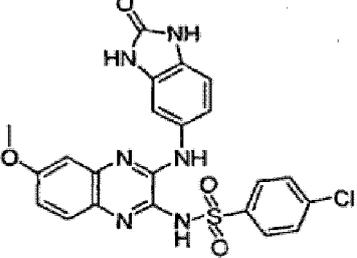
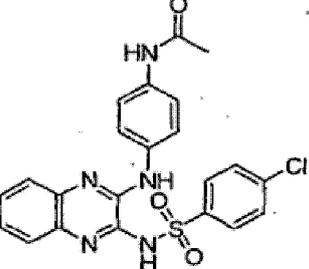
Además, un experto en la técnica apreciará que los compuestos de la invención se pueden utilizar en un procedimiento de evaluar la capacidad de un agente de ensayo de asociarse a una molécula o complejo molecular que comprende un dominio de unión a ligando de una quinasa. Dicho procedimiento puede caracterizarse por los siguientes aspectos: a) crear un modelo informático de un bolsillo de unión a quinasa utilizando coordenadas de estructura obtenidas a partir de cristales adecuados de calidad de rayos x de la quinasa, b) emplear algoritmos computacionales para realizar una operación de ajuste entre el agente de prueba y el modelo informático del bolsillo de unión, y c) analizar los resultados de la operación de ajuste para cuantificar la asociación entre el agente de prueba y el modelo informático del bolsillo de unión

### Compuestos representativos

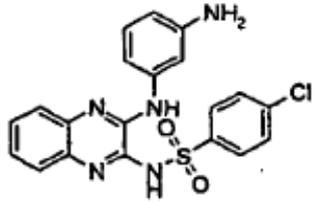
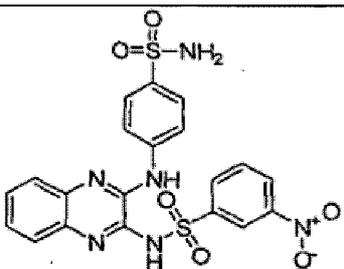
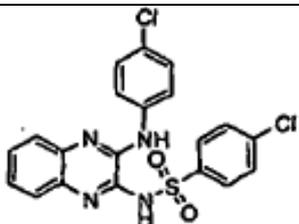
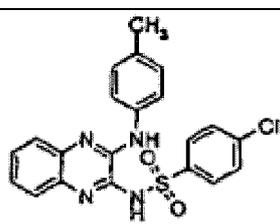
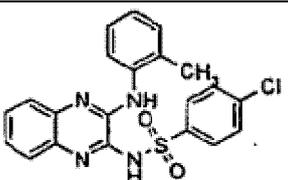
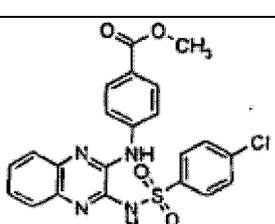
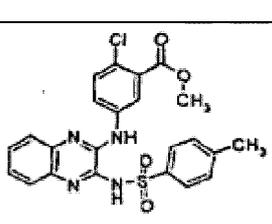
Los compuestos representativos de Fórmula I y / o II se representa a continuación. Los ejemplos son meramente ilustrativos y no limitan el alcance de la invención de ninguna manera. Los compuestos de la invención se nombran de acuerdo a la aplicación sistemática de las reglas de nomenclatura acordadas por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular (IUBMB), y Servicio de Resúmenes Químicos (CAS). Los nombres de la Tabla 1 se generaron utilizando software versión 8.00 de nomenclatura ACD / Labs, Producto versión 8,08 con la excepción del Compuesto 374 que fue nombrado utilizando ChemDraw v. 9,0,1. Los compuestos 1-333, 335-343, 345-346, 370, 373-374, 379, 381, 388, 389, 391-403, 406-407, 410-413, 415-416, 418-425, 427-429, 431-432, 434-444, 446-447, 449, 451-455, 457-480, 482-629, y 631-771 de la Tabla 1 son compuestos comparativos.

Tabla 1

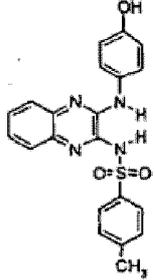
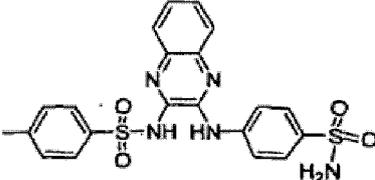
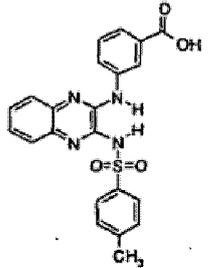
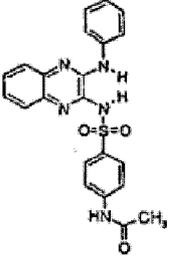
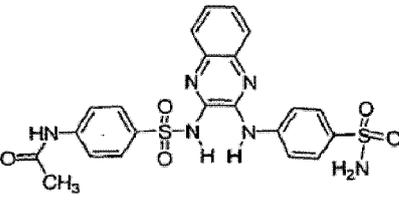
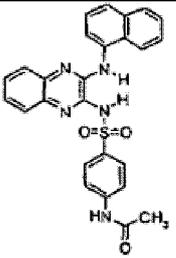
Compuesto No.	Estructura	Denominación
1		N{4-[(3-[(4-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il]amino]sulfonil}fenil} acetamida
2		4-bromo-N-[3-(fenilamino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
3		4-bromo-N-{3-[(2-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}benceno sulfonamida
4		4-bromo-N-(3-[(4-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)benceno sulfonamida
5		4-cloro-N-{3-[(4-clorofenil]amino]-6-(metoxi)quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
6		N-(4-[[3-[[[(4-clorofenil)sulfonyl]amino]-7-(metoxi)quinoxalin-2-il]amino]fenil]acetamida
7		4-cloro-N-{6-(metoxi)-3-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
8		N-{4-[[3-[[[(4-clorofenil)sulfonyl]amino]quinoxalin-2-il]amino]fenil]acetamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
9		N-(3-{{4-(etiloxi)fenil}amino}quinoxalin-2-il)-4-metilbenzeno sulfonamida
10		N-{{3-{{3,4-dimetilfenil}amino}}-6-metilquinoxalin-2-il}-4-metilbenzeno sulfonamida
11		N-(3-{{3-(dimetilamino)fenil}amino}quinoxalin-2-il)-4-metilbenzeno sulfonamida
12		4-metil-N-{{6-metil-3-{{4-metilfenil}amino}}quinoxalin-2-il}benzenosulfonamida
13		N-{{3-{{4-hidroxifenil}amino}}-6-metilquinoxalin-2-il}-4-metilbenzenosulfonamida
14		N-3-{{2,5-dimetilfenil}amino}quinoxalin-2-il}-4-metilbenzenosulfonamida
15		4-cloro-N-{{3-(naftalen-2-ilamino)quinoxalin-2-il}benzenosulfonamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
16		N-{3-[(3-aminofenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-clorobencenosulfonamida
17		N-(3-{4-(aminosulfonyl)fenil}amino)quinoxalin-2-il}-3-nitrobenenosulfonamida
18		4-cloro-N-{3[4(4-clorofenil)amino]quinoxalin-2-il}benenosulfonamida
19		4-cloro-N-{3-[(4-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}benenosulfonamida
20		4-cloro-N-{3-[(2-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}benenosulfonamida
21		4-[(3-[(4-clorofenil)sulfonyl]amino)quinoxalin-2-il]amino]benzoato de metilo
22		2-cloro-5-[(3-[(4-metilfenil)sulfonyl]amino)quinoxalin-2-il]amino]benzoato de metilo

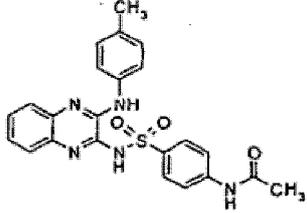
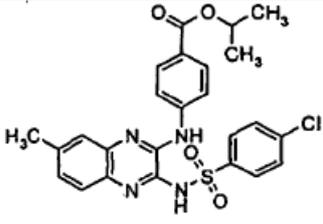
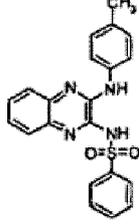
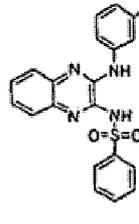
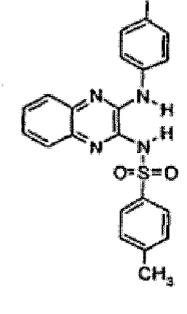
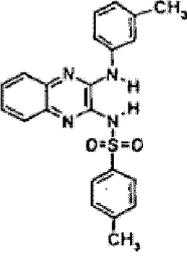
Compuesto No.	Estructura	Denominación
23		N-{4-[(7-metil-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]amino]quinoxalin-2-il)amino]fenil}acetamida
24		4-metil-N-(6-metil-3-{[2-(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida
25		N-{3-[(fenilmetil)amino]quinoxalin-2-il}benzenosulfonamida
26		Ácido 4-{3-[(fenilsulfonyl)amino]quinoxalin-2-il)amino}benzoico
27		3-{3-[(fenilsulfonyl)amino]quinoxalin-2-il)amino}benzenosulfonamida
28		N-{3-[(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)amino]quinoxalin-2-il}benzenosulfonamida
29		N-{3-[(4-hidroxifenil)amino]quinoxalin-2-il}benzenosulfonamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
30		N-{3-[(4-hidroxiifenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-metilbencenosulfonamida
31		N-(3-[[4-(aminosulfonyl)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-4-metilbencenosulfonamida
32		Acido 3-[(3-[(4-metilfenil)sulfonyl]amino]quinoxalin-2-il)amino]benzoico
33		N-[4-((3-(fenilamino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl]fenil]acetamida
34		N-(4-[[3-[[4-(aminosulfonyl)fenil]amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl]fenil)acetamida
35		N-[4-((3-(naftalen-1-ilamino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl]fenil]acetamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
36		N-{4-[(3-[(4-metilfenil)sulfonyl]amino)quinoxalin-2-yl]amino}fenil}acetamida
37		N-(3-[(3-(aminosulfonyl)fenil]amino)quinoxalin-2-yl)-4-bromobencenosulfonamida
38		N-{3-[(3-hidroxifenil]amino)quinoxalin-2-yl]-4-metilbencenosulfonamida
39		Ácido 4-[(3-[(4-clorofenil)sulfonyl]amino)quinoxalin-2-yl]amino)-2-hidroxi benzoico
40		N-(3-[(4-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-yl]-3-nitro bencenosulfonamida
41		Ácido 3-[(3-[(4-clorofenil)sulfonyl]amino)quinoxalin-2-yl]amino]benzoico
42		N-(3-[(4-(aminosulfonyl)fenil]amino)quinoxalin-2-yl)-4-clorobencenosulfonamida
43		N-(3-[(3-(aminosulfonyl)fenil]amino)quinoxalin-2-yl)-4-clorobencenosulfonamida

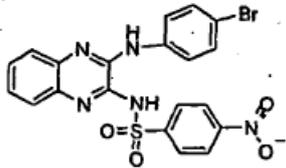
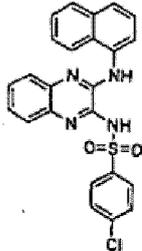
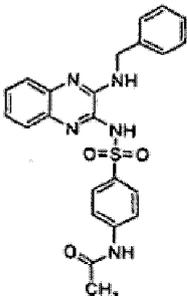
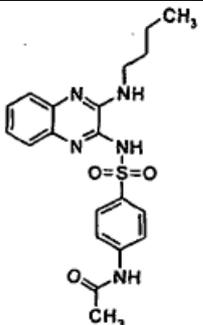
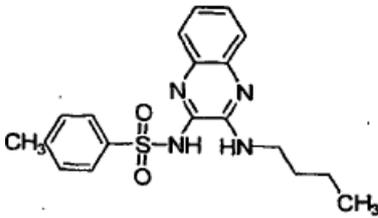
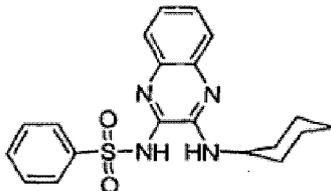
Compuesto No.	Estructura	Denominación
44		N-[3-(naftalen-2-ilamino)quinoxalin-2-il]-4-nitrobenzenosulfonamida
45		N-(3-([3-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida
46		N-{3-[(4-bromofenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-nitrobenzenosulfonamida
47		Ácido 3-[(3-[(4-nitrofenil)sulfonyl]amino)quinoxalin-2-il]amino]benzoico
48		4-nitro-N-[3-(fenilamino)quinoxalin-2-il]benzenosulfonamida
49		4-cloro-N-[3-(fenilamino)quinoxalin-2-il]benzenosulfonamida
50		3-nitro-N-[3-(fenilamino)quinoxalin-2-il]benzenosulfonamida
51		ácido 4-[(3-[(4-nitrofenil)sulfonyl]amino)quinoxalin-2-il]amino]benzoico

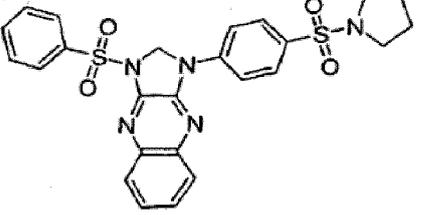
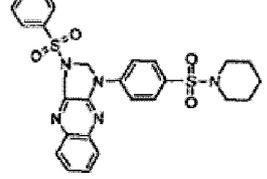
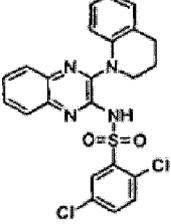
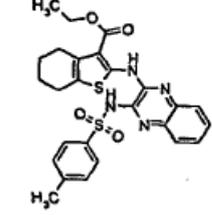
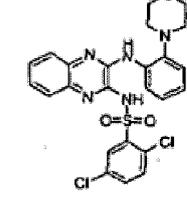
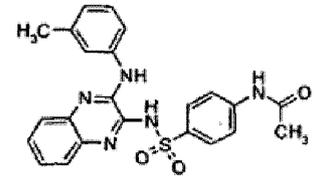
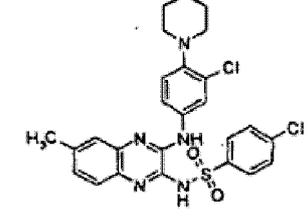
Compuesto No.	Estructura	Denominación
52		N-[3-(naftalen-2-ilamino)quinoxalin-2-il]-3 nitrobenzenosulfonamida
53		4-metil-N-(3-[[3-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il) benzenosulfonamida
54		N-(3-[[3-cloro-4-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il) benzenosulfonamida
55		N-(3-[[3-cloro-4-fluorofenil]amino]quinoxalin-2-il) benzenosulfonamida
56		2-cloro-5-({3-[(fenilsulfonyl)amino]quinoxalin-2-il)amino)benzoato de metilo
57		4-cloro-N-{3-[(3-hidroxifenil)amino]quinoxalin-2-il} benzenosulfonamida
58		4-metil-N-[6-metil-3-(fenilamino)quinoxalin-2-il] benzenosulfonamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
59		N-{4-[(3-[(4-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]fenil}acetamida
60		4-[(3-[(4-clorofenil)sulfonil]amino)-7-metilquinoxalin-2-il]amino] benzoato de 1-metiletilo
61		N-{3-[(4-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
62		N-{3-[(3-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
63		N-{3-[(4-bromofenil)amino]quinoxalin-2-il}4-metilbencenosulfonamida
64		4-metil-N-{3-[(3-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida

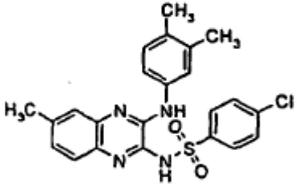
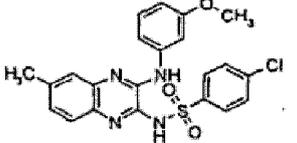
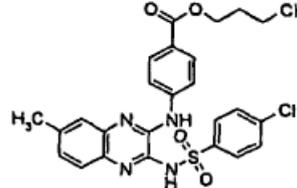
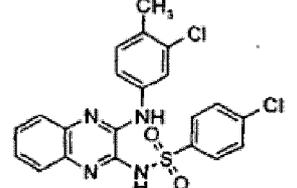
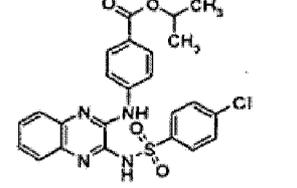
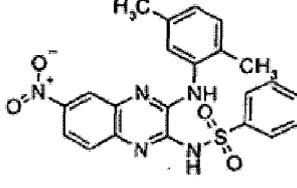
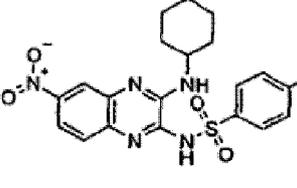
Compuesto No.	Estructura	Denominación
65		4-metil-N-[3-(naftalen-1-ilamino)quinoxalin-2-il]benzenosulfonamida
66		N-{4-[[3-[(4-clorofenil)amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonyl}fenil}acetamida
67		N-(4-[[3-[[3-(aminosulfonyl)fenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonyl}fenil}acetamida
68		4-metil-N-{3-[(fenilmetil)amino]quinoxalin-2-il}benzenosulfonamida
69		Ácido 4-[[3-[[4-(4-bromofenil)sulfonyl]amino]quinoxalin-2-il]amino]-2-hidroxibenzoico
70		4-bromo-N-{3-[(4-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}benzenosulfonamida
71		4-bromo-N-{3-[(3-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}benzenosulfonamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
72		N-{4-[(3-[(2-hidroxi-etil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl}fenil}acetamida
73		4-bromo-N-[3-(naftalen-1-ilamino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida
74		Ácido 4-[(3-[(4-clorofenil)sulfonyl]amino]quinoxalin-2-il)amino]benzoico
75		Ácido 3-[(3-[(3-nitrofenil)sulfonyl]amino]quinoxalin-2-il)amino]benzoico
76		N-{3-[(2-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
77		4-[(3-[(fenilsulfonyl)amino]quinoxalin-2-il)amino]bencenosulfonamida
78		N-[3-(naftalen-1-ilamino)quinoxalin-2-il]-3-nitrobenzenosulfonamida
79		N-(3-[(3-(aminosulfonyl)fenil)amino]quinoxalin-2-il)-3-nitrobenzenosulfonamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
80		N-{3-[(4-bromofenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-nitrobenzenosulfonamida
81		4-cloro-N-[3-(naftalen-1-ilamino)quinoxalin-2-il]benzenosulfonamida
82		N-{4-[(3-[(fenilmetil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl}fenil}acetamida
83		N-[4-[(3-(butilamino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl}fenil]acetamida
84		N-[3-(butilamino)quinoxalin-2-il]-4-metilbenzenosulfonamida
85		N-[3-(ciclohexilamino)quinoxalin-2-il]benzenosulfonamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
86		1-(fenilsulfonyl)-3-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonyl)fenil]-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5b]quinoxalina
87		1-(fenilsulfonyl)-3-[4-(piperidin-1-ilsulfonyl)fenil]-2,3-dihidro-1H-imidazo [4,5b]quinoxalina
88		2,5-dicloro-N[3-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)quinoxalin-2-il]benzenosulfonamida
89		2-[(3-[(4-metilfenil)sulfonyl]amino)quinoxalin-2-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo
90		2,5-dicloro-N-[3-[(2-morfolin-4-il)fenil]amino]quinoxalin-2-il]benzenosulfonamida
91		N-[4-[(3-[(3-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl]fenil]acetamida
92		4-cloro-N-[3-[(3-cloro-4-piperidin-1-il)fenil]amino]-6-metilquinoxalin-2-f1]benzenosulfonamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
93		1-nitro-N-(3-(quinolin-6-ilamino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida
94		N-{{4-({3-[(fenilsulfonyl)amino]quinoxalin-2-il)amino}fenil)carbonil}glicinato de butilo
95		4-nitro-N-(3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida
96		N-[4-({3-[(fenilsulfonyl)amino]quinoxalin-2-il)amino}fenil]acetamida
97		N-{3-[[3-[(4-metilfenil)sulfonyl]amino]quinoxalin-2-il]amino}fenil]acetamida
98		3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[4-[[3-[(4-metilfenil)sulfonyl]amino]quinoxalin-2-il]amino]fenil]propanoato de etilo
99		N-{3-[[4-[(2,6-dimetilpirimidin-4-il)amino]sulfonyl]fenil]amino]quinoxalin-2-il]-3-nitrobenzenosulfonamida

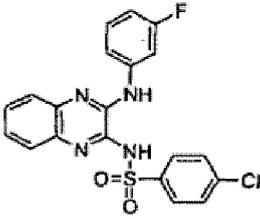
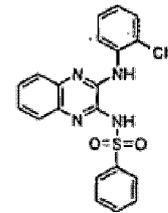
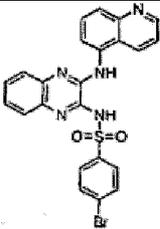
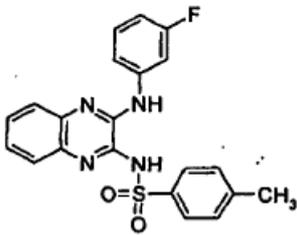
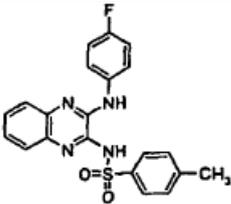
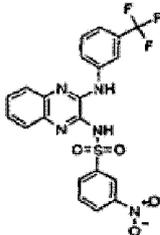
Compuesto No.	Estructura	Denominación
100		4-cloro-N-{3-[(3,4-dimetilfenil)amino]-6-metilquinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
101		4-cloro-N-(6-metil-3-[(3-(metoxi)fenil)amino]quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida
102		4-[(3-[(4-clorofenil)sulfonyl]amino)-7-metilquinoxalin-2-ilo], amino]benzoato de butilo
103		4-cloro-N-(3-[(3-cloro-4-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida
104		4-[(3-[(4-clorofenil)sulfonyl]amino]quinoxalin-2-il)amino]benzoato de 1-metiletilo
105		N-{3-[(2,5-dimetilfenil)amino]-6-nitroquinoxalin-2-ilo}-4-metilbencenosulfonamida
106		N-[3-(ciclohexilamino)-6-nitroquinoxalin-2-il]-4-metilbencenosulfonamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
107		N-{3-[(2,4-dimetilfenil)amino]quinoxalin-il}-4-metilbencenosulfonamida
108		N-(3-{[4-(etiloxi)fenil]amino}-6-metilquinoxalin-2-il)-4-metilbencenosulfonamida
109		Ácido 3-({3-[(4-[hidroxi(oxido)amino]fenil)sulfonil]amino}quinoxalin-2-il)amino)benzoico
110		N-{[4-({3-[(fenilsulfonil)amino]quinoxalin-2-il)amino}fenil]carbonil}glicina
111		N-{3-[(3-[(4-clorofenil)sulfonil]amino)-7-netilquinoxalin-2-il)amino]fenil}acetamida
112		4-cloro-N-{3-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]-6-metilquinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
113		4-bromo-N-{3-[(4-nitrobifenil-3-il)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida

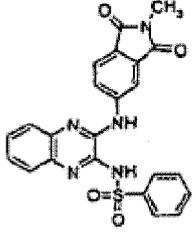
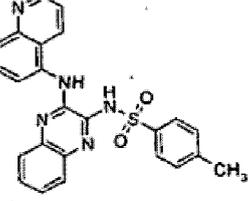
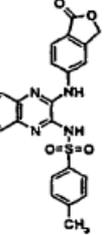
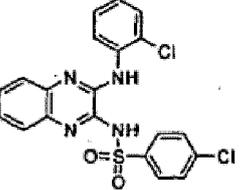
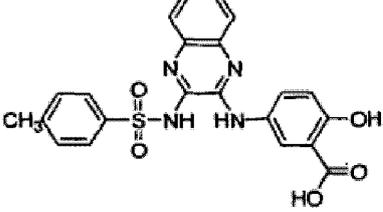
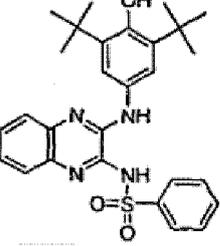
Compuesto No.	Estructura	Denominación
114		4-bromo-N-{3-[(2-clorofenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
115		N-{3-[(4-butilfenil)amino]-6-metilquinoxalin-2-il}-4-clorobencenosulfonamida
116		N-{4-[(3-[(4-clorofenil)sulfonyl]amino)-7-metilquinoxalin-2-il]amino}fenil}acetamida
117		4-cloro-N-{6-metil-3-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
118		4-[(3-[(4-clorofenil)sulfonyl]amino)-7-metilquinoxalin-2-il]amino]benzoato de propilo
119		4-cloro-N-{3-[(4-fluorofenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
120		N-[4-[(3-(naftalen-2-ilamino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl]fenil]acetamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
121		4-bromo-N-(3-[[4-(fenilamino)fenil]amino]quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida
122		Ácido 2-hidroxi-4-((3-[[fenilsulfonyl]amino]quinoxalin-2-il)amino)benzoico
123		N-(3-[[3-(aminosulfonyl)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida
124		Ácido 4-[[3-[[3-nitrofenil]sulfonyl]amino]quinoxalin-2-il)amino]benzoico
125		N-(3-[[3-(butiloxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida
126		N-{3-[[4-fluorofenil]amino]quinoxalin-2-ilo}-3-nitrobenzenosulfonamida
127		Ácido 4-[[3-[[4-(acetilamino)fenil]sulfonyl]amino]quinoxalin-2-il]amino]-2-hidroxibenzoico

Compuesto No.	Estructura	Denominación
128		N-[3-(naftalen-1-ilamino)quinoxalin-2-il]-4-nitrobenzenosulfonamida
129		Ácido 4-[(3-[(4-bromofenil)sulfonyl]amino)quinoxalin-2-il]amino]benzoico
130		N-{4-[(3-[(3-hidroxifenil)amino]quinoxalin-2-il]amino)sulfonyl]fenil}acetamida
131		Ácido 3-[(3-[(4-bromofenil)sulfonyl]amino)quinoxalin-2-il]amino]benzoico
132		4-bromo-N-(3-[(3-(butiloxi)fenil)amino]quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida
133		4-bromo-N-(3-[(3-(trifluorometil)fenil)amino]quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida
134		4-metil-N-{3-[(4'-nitrobifenil-3-il)amino]quinoxalin-2-il}benzenosulfonamida

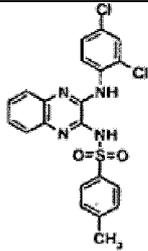
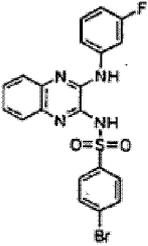
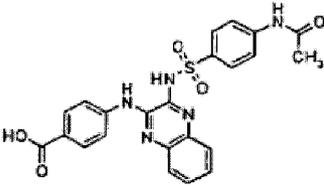
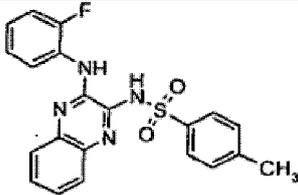
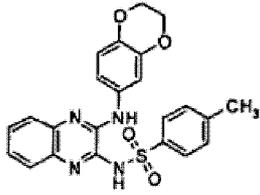
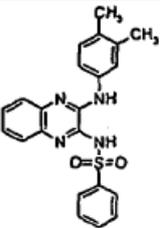
Compuesto No.	Estructura	Denominación
135		4-cloro-N-{3-[(3-fluorofenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
136		N-{3-[(2-clorofenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
137		4-bromo-N-[3-(quinolin-5-ilamino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida
138		N-{3-[(3-fluorofenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-metilbencenosulfonamida
139		N-{3-[(4-fluorofenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-metilbencenosulfonamida
140		3-nitro-N-(3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
141		Ácido 2-hidroxi-4-[(3-[(3-nitrofenil)sulfonyl]amino)quinoxalin-2-il]amino]benzoico
142		N-{3-[(3-clorofenil)amino]quinoxalin-2-ilo}-4-metilbencenosulfonamida
143		N-[3-(1,3-benzodioxo-1-5-ilamino)quinoxalin-2-il]-4-bromobencenosulfonamida
144		N-{3-[(3-acetilfenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-clorobencenosulfonamida
145		3-nitro-N-(3-{[4-(9H-xanten-9-il)]fenil}amino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida
146		4-cloro-N-{3-[(4'-nitrobifenil-3-il)amino]quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida
147		N-[3-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)quinoxalin-2-il]-4-tolilsulfonamida

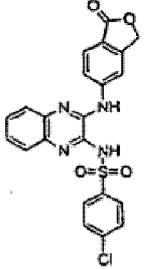
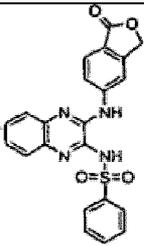
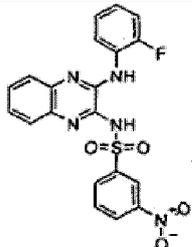
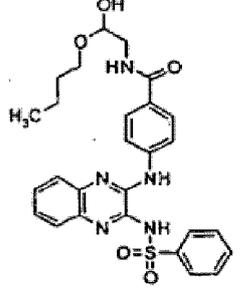
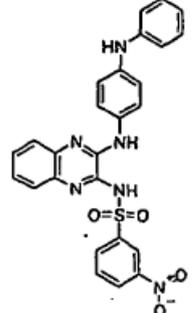
Compuesto No.	Estructura	Denominación
148		N-{3-[(2-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
149		4-metil-N-[3-(quinolin-5-ilamino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida
150		4-metil-N-{3-[(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
151		4-cloro-N-{3-[(2-clorofenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
152		Ácido 2-hidroxi-5-[(3-[(4-metilfenil)sulfonyl]amino)quinoxalin-2-il]amino]benzoico
153		N-(3-{[3,5-bis(1,1-dimetiletil)-4-hidroxi]fenil}amino)quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida

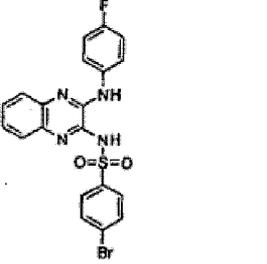
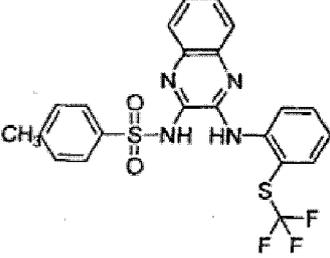
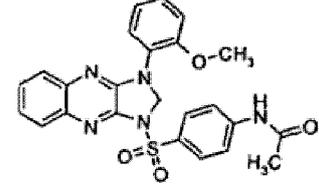
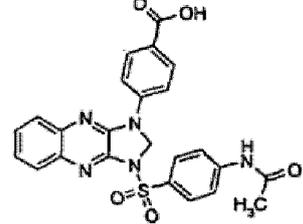
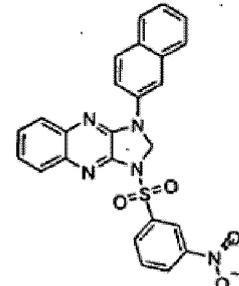
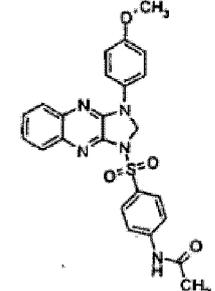
Compuesto No.	Estructura	Denominación
154		N-[3-({2-[(trifluorometil)tio]fenil}amino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida
155		N-{4-[[3-[(4-hidroxifenil)amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil}fenil}acetamida
156		N-[3-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)quinoxalin-2-il]-4-metilbencenosulfonamida
157		N-(3-[[2,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida
158		N-{3-[(2,4-diclorofenil)amino]quinoxalin-2-il}benzenosulfonamida
159		N-[4-[[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilamino)quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]fenil}acetamida

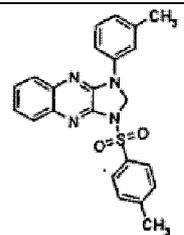
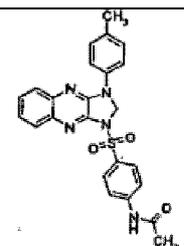
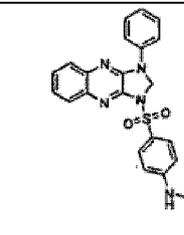
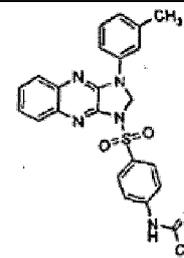
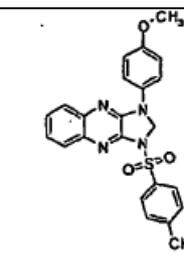
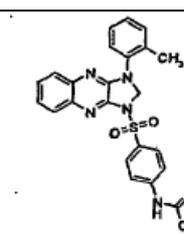
Compuesto No.	Estructura	Denominación
160		4-cloro-N-{3-[(3,4-dimetilfenil)amino]quinoxalin-2-il }bencenosulfonamida
161		N-(3-(1,2,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)-3-nitrobenenosulfonamida
162		4-bromo-N-{3-[(3,4-dimetilfenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
163		ácido 5-{[3-({[4-(acetilamino)fenil]sulfonil}amino)quinoxalin-2-il]amino}-2-hidroxibenzoico
164		N-(3-{[2,5-bis(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)-4-clorobencenosulfonamida
165		N-(3-{[2,5-bis(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)-4-metilbencenosulfonamida

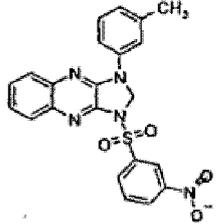
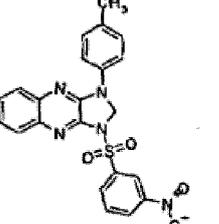
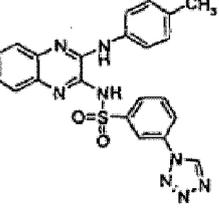
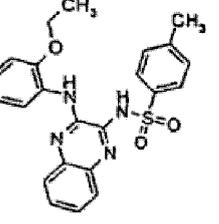
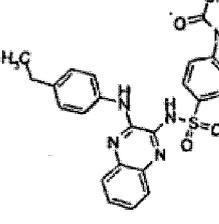
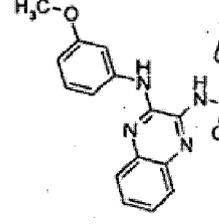
Compuesto No.	Estructura	Denominación
166		N-{3-[(2,4-diclorofenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-metilbencenosulfonamida
167		4-bromo-N-{3-[(3-fluorofenil)amino]quinoxalin-2-ilo}, bencenosulfonamida
168		ácido 4-[[3-([4-(acetilamino)fenil]sulfonyl)amino]quinoxalin-2-il]amino]benzoico
169		N-{3-[(2-fluorofenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-metilbencenosulfonamida
170		N-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilamino)quinoxalin-2-il]-4-metilbencenosulfonamida
171		N-(3-[(3,4-dimetilfenil)amino]quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida

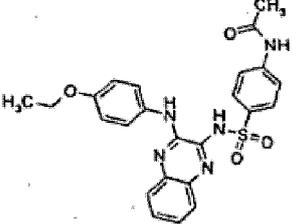
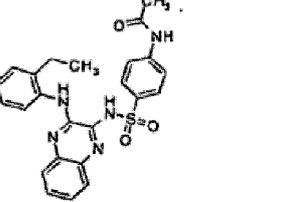
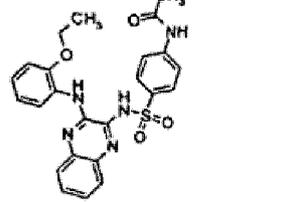
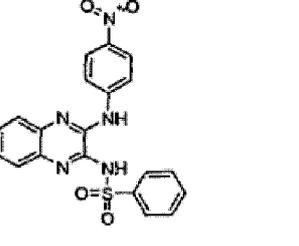
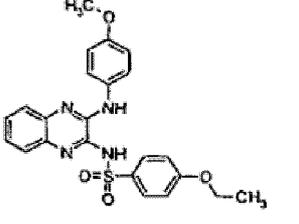
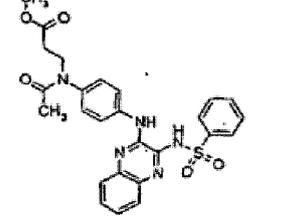
Compuesto No.	Estructura	Denominación
172		4-metil-N-(3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]quinoxalin-2-ilo), bencenosulfonamida
173		Ácido 5-[[3-[[4-clorofenil]sulfonyl]amino]quinoxalin-2-ilo]amino]-2-hidroxi benzoico
174		3-nitro-N-{3-[[1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-ilo]amino]quinoxalin-2-y l} bencenosulfonamida
175		N-{4-[[3-[[2-bromo-4-metilfenil]amino]quinoxalin-2-ilo]amino]sulfonyl]fenil}acetamida
176		N-{3-[[2-fluorofenil]amino]quinoxalin-2-ilo}-4-nitro bencenosulfonamida
177		N-(3-[[2-metil-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilo]amino]quinoxalin-2-ilo), -3-nitro bencenosulfonamida

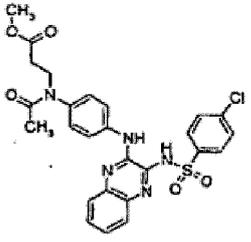
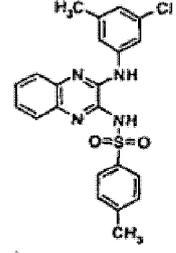
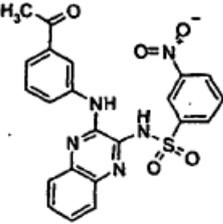
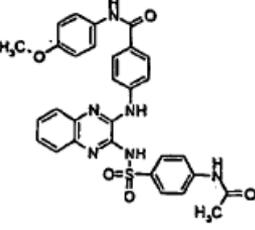
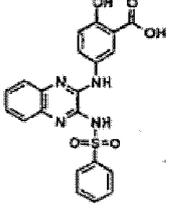
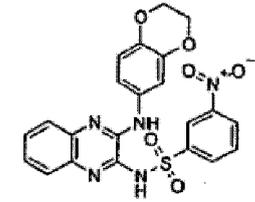
Compuesto No.	Estructura	Denominación
178		4-cloro-N-{3-[(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida .
179		N-{3-[(1-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
180		N-{3-[(2-fluorofenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-nitrobenzenosulfonamida
181		N-[2-(butiloxi)-2-hidroxietil]-4-({3-[(fenilsulfonyl)amino]quinoxalin-2-il}amino)benzamida
182		3-nitro-N-(3-{[4-(fenilamino)fenil]amino}quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida

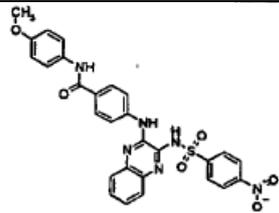
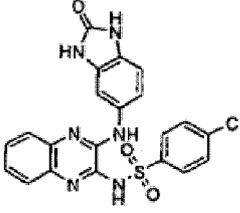
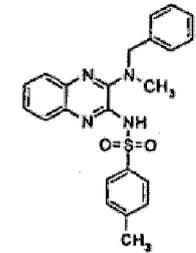
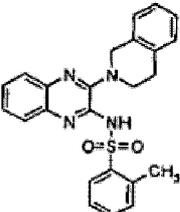
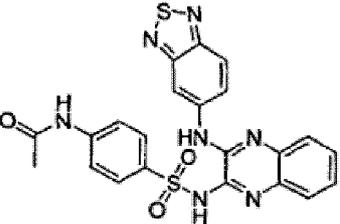
Compuesto No.	Estructura	Denominación
183		4-bromo-N-{3-[(4-fluorofenil)amino]quinoxalin-2-il} bencenosulfonamida
184		4-metil-N-[3-({2-[(trifluorometil)tio]fenil}amino)quinoxalin-2-il] bencenosulfonamida
185		N-[4-({3-[2-(metoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-1-il}sulfonyl)fenil]acetamida
186		Ácido 4-(3-{{4-(acetilamino)fenil}sulfonyl}-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-1-il)benzoico
187		1-naftalen-2-il-3-[(3-nitrofenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalina
188		N-[4-({3-[4-(metoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-1-ilo, sulfonyl)fenil]acetamida

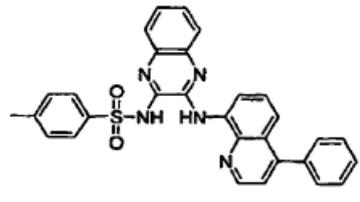
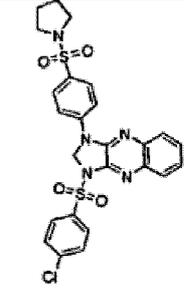
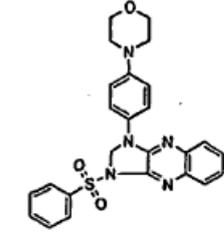
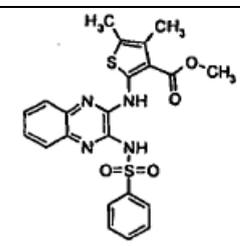
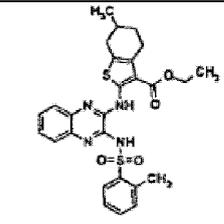
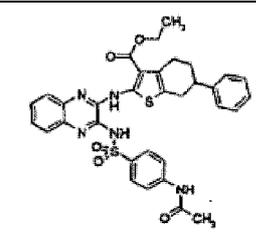
Compuesto No.	Estructura	Denominación
189		1-(3-metilfenil)-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalina
190		N-(4-[[3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-1-il]sulfonyl]fenil)acetamida
191		N-{4-[[3-(fenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-1-il]sulfonyl]fenil}acetamida
192		N-(4-[[3-(3-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-1-il]sulfonyl]fenil)acetamida
193		1-(4-(metoxi)fenil)-3-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalina
194		N-(4-[[3-(2-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-1-il]sulfonyl]fenil)acetamida

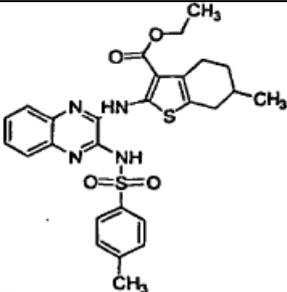
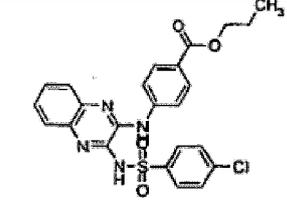
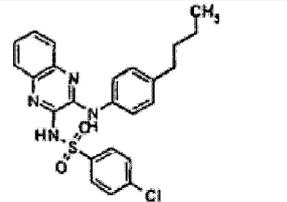
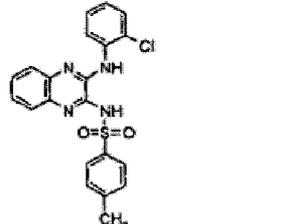
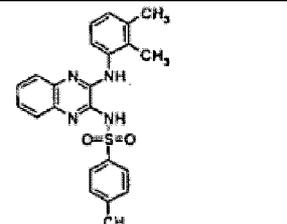
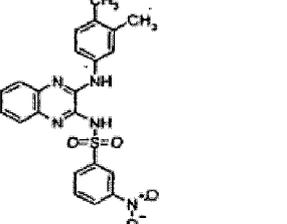
Compuesto No.	Estructura	Denominación
195		1-(3-metilfenil)-3-[(3-nitrofenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalina
196		1-(4-metilfenil)-3-[(3-nitrofenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-1H-imidazo [4, 5 -b]quinoxalina
197		N-{3-[(4-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-(1H-tetrazol-1-il)bencenosulfonamida
198		N-(3-{[2-(etiloxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)-4-metilbencenosulfonamida
199		N-{4-[(3-[(4-etilfenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl}fenil}acetamida
200		4-bromo-N-(3-{[3-(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
201		N-(4-[[3-[[4-(etiloxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonyl)fenil)acetamida
202		N-{4-[[3-[(2-etilfenil)amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonyl}fenil)acetamida
203		N-(4-[[3-[[2-(etiloxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonyl)fenil)acetamida
204		N-{3-[[4-nitrofenil]amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
205		4-(etiloxi)-N-(3-[[4-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il) bencenosulfonamida
206		N-acetil-N-[4-({3-[(fenilsulfonyl)amino]quinoxalin-2-il}amino)fenil]-beta-alaninato de metilo

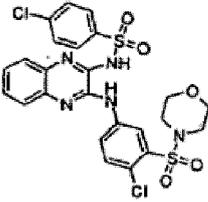
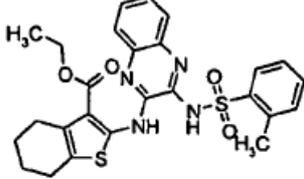
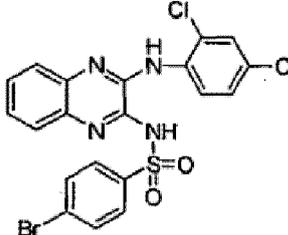
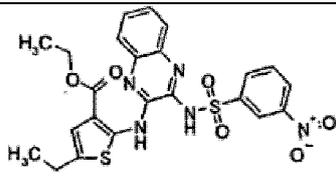
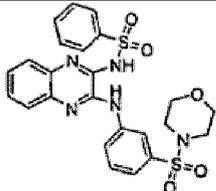
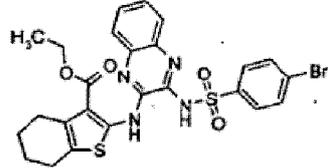
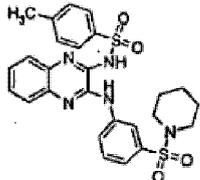
Compuesto No.	Estructura	Denominación
207		N-acetil--N-{4-[(3-[(4-clorofenil)sulfonil]amino)quinoxalin-2-il]amino}fenil}-beta-alaninato de metilo
208		N-{3-[(3-cloro-5-netilfenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-netilbencenosulfonamida
209		N-{3-[(3-acetilfenil)amino]quinoxalin-2-il}-nitrobenzenosulfonamida
210		4-{3-[(4-(acetilamino)fenil)sulfonil]amino}quinoxalin-2-il]amino}-N-[4-(metoxi)fenil]benzamida
211		Ácido 2-hidroxi-5-{3-[(fenilsulfoni)amino]quinoxalin-2-il}amino}benzoico
212		N-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilamino)quinoxalin-2-il]-3-nitrobenzenosulfonamida

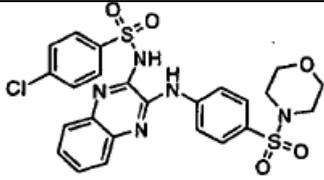
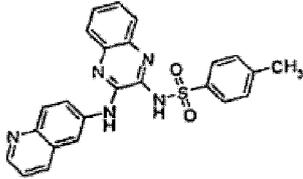
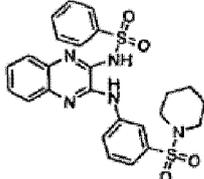
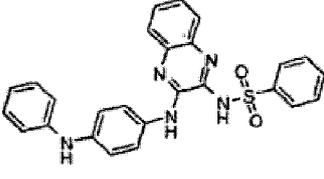
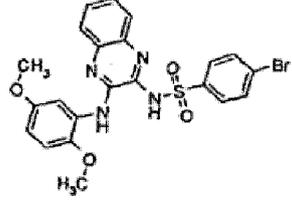
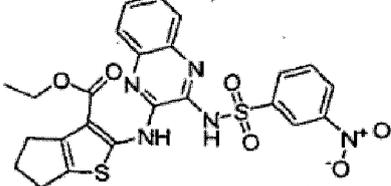
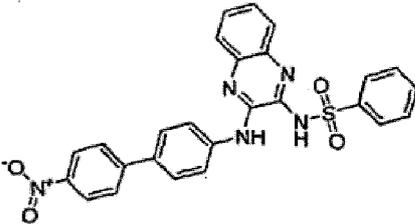
Compuesto No.	Estructura	Denominación
213		N-[4-(metoxi)fenil]-4-[(3-[(4-nitrofenil)sulfonyl]amino)quinoxalin-2-il]amino]benzamida
214		4-cloro-N-(3-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)amino]quinoxalin-2-ilo), bencenosulfonamida
215		4-metil-N-{3-[metil(fenilmetil)amino]quinoxalin-2-il} bencenosulfonamida
216		N-[3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)quinoxalin-2-il]-2-metil bencenosulfonamida
217		N-[4-({3-(2,1,3-benzotiadiazol-5-il)amino}quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl)fenil]acetamida
218		4-bromo-N-{3-[(4-fenilquinolin-8-il)amino]quinoxalin-2-il} bencenosulfonamida

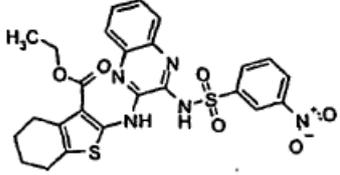
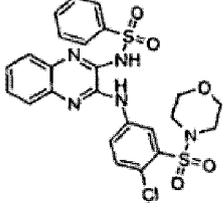
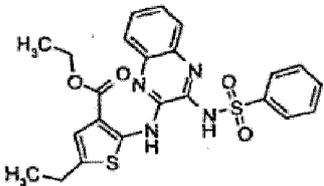
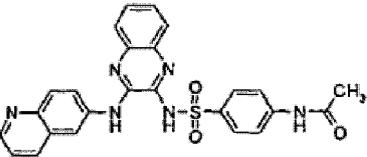
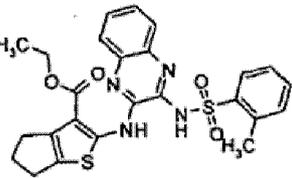
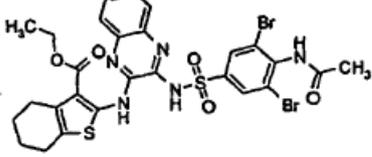
Compuesto No.	Estructura	Denominación
219		4-metil-N-{3-[(4-fenilquinolin-8-il)amino]quinoxalin-2-ilo}, benzenosulfonamida
220		1-[(4-clorofenil)sulfonyl]-3-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonyl)fenil]-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalina
221		1-(4-morfolin-4-ilfenil)-3-(fenilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalina
222		4,5-dimetil-2-({3-[(fenilsulfonyl)amino]quinoxalin-2-il}amino)tiofeno-3-carboxilato de metilo
223		6-metil-2-[(3-[(2-metilfenil)sulfonyl]amino]quinoxalin-2-il)amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo
224		2-[(3-[(4-(acetilamino)fenil)sulfonyl]amino]quinoxalin-2-il)amino]-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo

Compuesto No.	Estructura	Denominación
225		6-metil-2-[(3-[(4-metilfenil)sulfonyl]amino)quinoxalin-2-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo
226		4-[(3-[(4-clorofenil)sulfonyl]amino)quinoxalin-2-il]amino]benzoato de propilo
227		N-{3-[(4-butilfenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-clorobenzenosulfonamida
228		N-{3-[(2-clorofenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-metilbenzenosulfonamida
229		N-{3-[(2,3-dimetilfenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-metilbenzenosulfonamida
230		N-{3-[(3,4-dimetilfenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-nitrobenzenosulfonamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
231		N-{4-[(3-[(2,3-dimetilfenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl}fenil}acetamida
232		4-cloro-N-{3-[(2,3-dimetilfenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
233		3-nitro-N-(3-{[3,4,5-tris(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida
234		4-cloro-N-{3-[(2,4-diclorofenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
235		N-{3-[(2,3-dimetilfenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-nitro bencenosulfonamida
236		N-{4-[(3-[(3,4-dimetilfenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl}fenil}acetamida
237		2-[(3-[(4-clorofenil)sulfonyl]amino]quinoxalin-2-il)amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-3-carboxilato de etilo

Compuesto No.	Estructura	Denominación
238		4-cloro-N-(3-((4-cloro-3-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]amino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida
239		2-[(3-[[2-metilfenil]sulfonil]amino)quinoxalin-2-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo
240		4-bromo-N-(3-[(2,4-diclorofenil)amino]quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida
241		5-etil-2-[(3-[[3-nitrofenil]sulfonil]amino)quinoxalin-2-il]amino]tiofeno-3-carboxilato de etilo
242		N-(3-[[3-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]amino]quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida
243		2-[(3-[[4-bromofenil]sulfonil]amino)quinoxalin-2-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo
244		4-metil-N-(3-[[3-(piperidin-1-ilsulfonil]fenil]amino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
245		4-cloro-N-(3-{{[4-(morfolin-4-ilsulfonyl)fenil]amino}q uinoxalin-2-il)bencenosulfonamida
246		4-cloro-N-(3-{{[3-(morfolin-4-ilsulfonyl)fenil]amino}q uinoxalin-2-il)bencenosulfonamida
247		4-metil-N-[3-(quinolin-6-ilamino)quinoxalin-2-il]ben cenosulfonamida
248		N-(3-{{[3-(piperidin-1-ilsulfonyl)fenil]amino}quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida
249		N-(3-{{[4-(fenilamino)fenil]amino}quinoxalin-2-il)ben cenosulfonamida
250		N-(3-{{[2,5-bis(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)-4-bromobencenosulfonamida
251		2-[[3-{{[3-nitrofenil]sulfonil]amino}quinoxalin-2-il)am ino]-5,6-dihidro-4N-ciclopenta[b]tiofeno-3-carbo xilato de etilo
252		N-{3-{{[4'-nitrobifenil-4-il]amino}quinoxalin-2-il}benc enosulfonamida

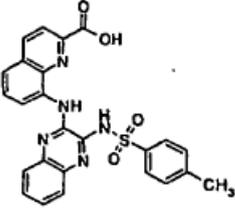
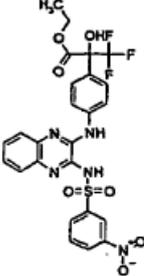
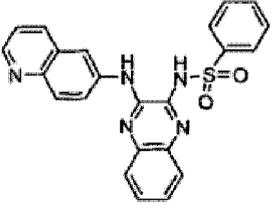
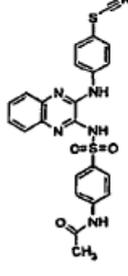
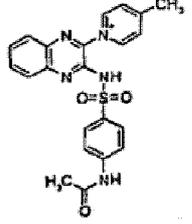
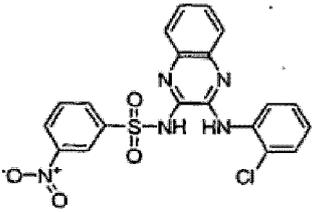
Compuesto No.	Estructura	Denominación
253		2-[(3-[(3-nitrofenil)sulfonyl]amino)quinoxalin-2-il]amino]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo
254		N-(3-[[4-cloro-3-(morfolin-4-il)sulfonyl]fenil]amino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida
255		5-etil-2-[(3-[(fenilsulfonyl]amino)quinoxalin-2-il]amino)tiofeno-3-carboxilato de etilo
256		N-[4-[(3-(quinolin-6-ilamino)quinoxalin-2-il]amino)sulfonyl]fenil]acetamida
257		2-[(3-[(2-metilfenil)sulfonyl]amino)quinoxalin-2-il]amino]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta(b)tiofeno-3-carboxilato de etilo
258		3,4-dicloro-N-[3-(naftalen-1-ilamino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida
259		2-[(3-[(4-(acetilamino)-3,5-dibromofenil)sulfonyl]amino)quinoxalin-2-il]amino]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo

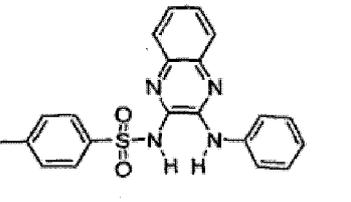
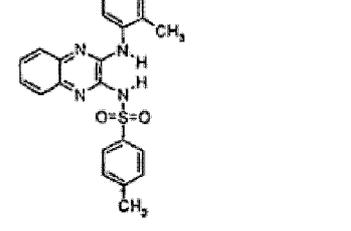
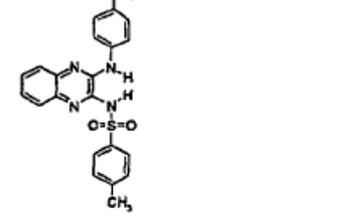
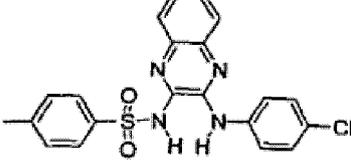
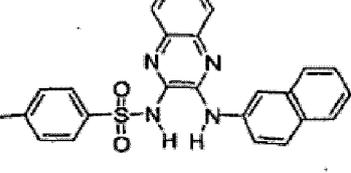
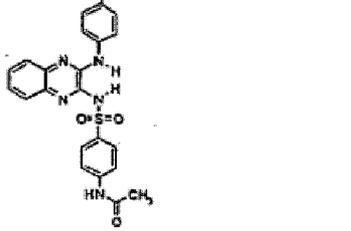
Compuesto No.	Estructura	Denominación
260		2-[(3-[(2-cloro-5-nitrofenil)sulfonil]amino)quinoxalin-2-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo
261		N-{3-[(3-fluorofenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
262		N-(3-[[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]amino]quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida
263		2-[[3-([4-(acetilamino)fenil]sulfonil)amino]quinoxalin-2-il]amino]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo
264		2-[(3-[[4-1-clorofenil]sulfonil]amino)quinoxalin-2-il]amino]-5-etiltiofeno-3-carboxilato de etilo
265		N,N-diethyl-4-[(3-[[4-metilfenil]sulfonil]amino)quinoxalin-2-il]amino]bencenosulfonamida
266		2-[[3-([4-(acetilamino)fenil]sulfonil)amino]quinoxalin-2-il]amino]-5-etiltiofeno-3-carboxilato de etilo

Compuesto No.	Estructura	Denominación
267		2-[(3-[(4-clorofenil)sulfonyl]amino)quinoxalin-2-il]amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo
268		2-[(3-[(fenilsulfonyl)amino]quinoxalin-2-il]amino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-3-carboxilato de etilo
269		N-[4-(metoxi)fenil]-4-[(3-[(3-nitrofenil)sulfonyl]amino)quinoxalin-2-il]amino]benzamida
270		N-[3-({4-[(4-aminofenil)oxi]fenil}amino)quinoxalin-2-il]-4-clorobencenosulfonamida
271		N-[4-({3-(0-1(4-aminofenil)oxi)fenil}amino)quinoxalin-2-il]amino)sulfonyl]fenil]acetamida
272		Ácido (2E)-3-{3-[(3-[(4-metilfenil)sulfonyl]amino)quinoxalin-2-il]amino]fenil}prop-2-enoico
273		N-{3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)amino]quinoxalin-2-il}-3-nitrobencenosulfonamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
274		N-[3-({4-[(4-aminofenil)oxi]fenil}amino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida
275		4-bromo-N-{3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)amino]quinoxalin-2-ilo} bencenosulfonamida
276		N-{3-[(9-etil-9H-carbazol-3-il)amino]quinoxalin-2-il} bencenosulfonamida
277		N-{3-[(2-yodofenil)amino]quinoxalin-2-il} bencenosulfonamida
278		N-{3-[(1-feniletil)amino]quinoxalin-2-4} bencenosulfonamida
279		4-bromo-N-{3-[(4-1romofenil)amino]quinoxalin-2-il} bencenosulfonamida
280		4-bromo-N-{3-[(4-clorofenil)amino]quinoxalin-2-il} bencenosulfonamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
281		4-bromo N-[3-(naftalen-2-ilamino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida
282		N-{3-[(2,3-dimetilfenil)amino]-6-metilquinoxalin-2-il}-4-metilbencenosulfonamida
283		4-cloro-N-{3-[(2-yodofenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
284		N-(3-{[4-(octiloxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida
285		N-[3-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)quinoxalin-2-il]-3-nitrobencenosulfonamida
286		N-{3-[(2-bromo-4-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
287		N-[3-((4-[(3-aminofenil)sulfonyl]fenil)amino)quinoxalin-2-il]-4-clorobencenosulfonamida
288		N-[3-((2-[(difluorometil)oxi]fenil)amino)quinoxalin-2-il]-3-nitrobencenosulfonamida

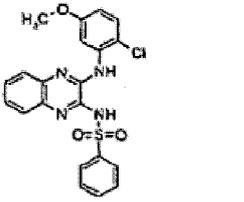
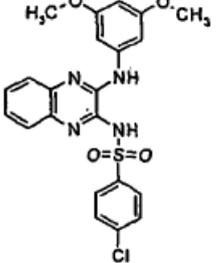
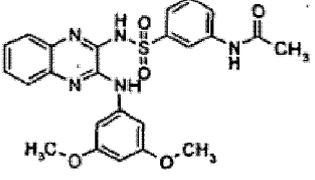
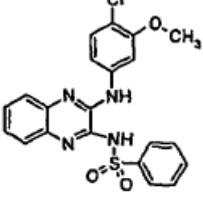
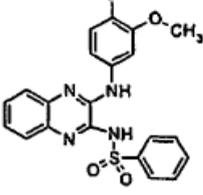
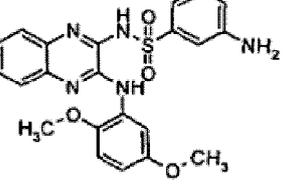
Compuesto No.	Estructura	Denominación
289		<p>Ácido 8-[(3-[(4-metilfenil)sulfonyl]amino)quinoxalin-2-il)amino]quinolina-2-carboxílico</p>
290		<p>3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-[4-[(3-[(3-nitrofenil)sulfonyl]amino)quinoxalin-2-il)amino]fenil]propanoato de etilo</p>
291		<p>N-[3-(quinolin-6-ilamino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida</p>
292		<p>Tiocianato de 4-[[3-[(4-(acetilamino)fenil)sulfonyl]amino)quinoxalin-2-il]amino]fenilo</p>
293		<p>1-3-[(4-(acetilamino)fenil)sulfonyl]amino)quinoxalin-2-il]-4-metilpiridinio</p>
294		<p>N-{3-[(2-clorofenil)amino]quinoxalin-2-il}-3-nitrobenzenosulfonamida</p>

Compuesto No.	Estructura	Denominación
295		4-metil-N-[3-(fenilamino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida
296		4-metil-N-{3-[(2-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
297		4-metil-N-{3-[(4-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
298		N-{3-[(4-clorofenil)amino]quinoxalin-2-il}-4-metilbencenosulfonamida
299		4-metil-N-[3-(naftalen-2-ilamino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida
300		N-(4-[[3-[(4-bromofenil)amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]fenil)acetamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
301		N-{4-[( { 3-[(2-metilfenil)amino]quinoxalin-2-il)amino)sulfonil]fenil}acetamida
302		N-(3-[bis(fenilmetil)amino]quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida
303		Ácido 4-[(3-[(4-metilfenil)sulfonil]amino)quinoxalin-2-il)amino]benzoico
304		Ácido 2-hidroxi-4-[(3-[(4-metilfenil)sulfonil]amino)quinoxalin-2-il)amino]benzoico
305		4-bromo-N-(3-[(2-(metoxi)fenil)amino]quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida
306		N-(3-[(3-hidroxifenil)amino]quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida
307		N-(3-(naftalen-1-ilamino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida
308		3-metil-1-(3-[(4-metilfenil)sulfonil]amino)quinoxalin-2-il)piridinio

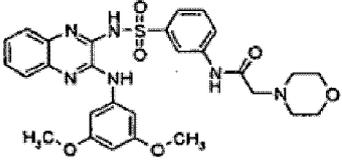
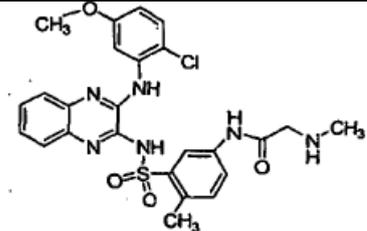
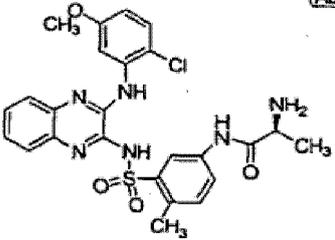
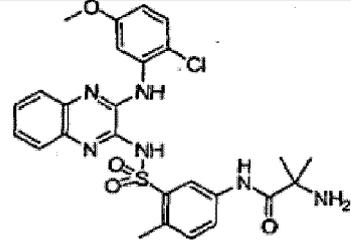
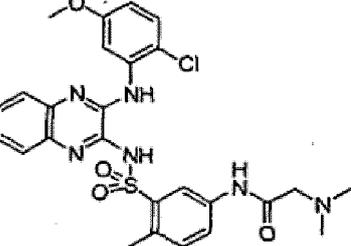
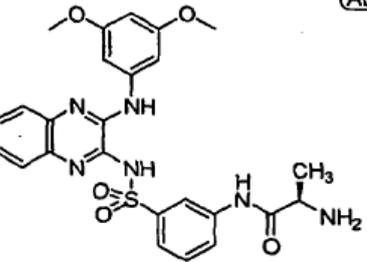
Compuesto No.	Estructura	Denominación
309		N-(3-[[3-[(4-clorofenil)sulfonyl]amino]-7-(metoxi)quinoxalin-2-il]amino)fenil)acetamida
310		N-{3-[[3-[(4-clorofenil)sulfonyl]amino]quinoxalin-2-il]amino}fenil)acetamida
311		N-{3-[(4-bromofenil)amino]quinoxalin-2-ilo}-4-clorobencenosulfonamida
312		N-{3-[(2,4-dimetilfenil)amino]-6-metilquinoxalin-2-il}-4-metilbencenosulfonamida
313		N-(3-[(3,4-dimetilfenil)amino]quinoxalin-2-il)-4-metilbencenosulfonamida
314		N-{3-[(2,5-dimetilfenil)amino]-6-metilquinoxalin-2-il}-4-metilbencenosulfonamida
315		4-[[3-[(4-clorofenil)sulfonyl]amino]quinoxalin-2-il]amino]benzoato de etilo
316		4-cloro-N-{3-[(4-etilfenil)amino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida

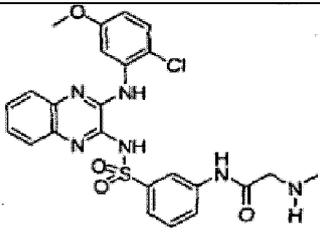
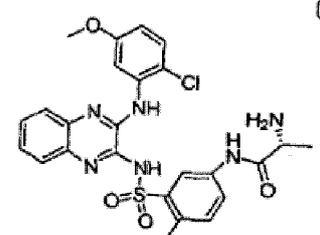
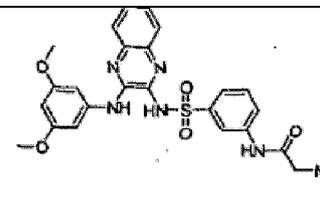
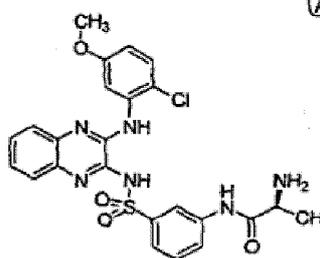
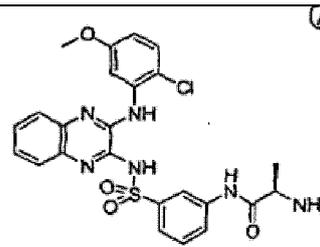
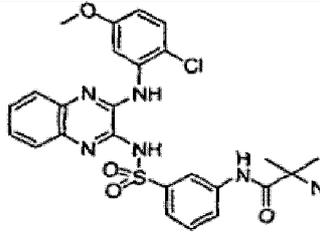
Compuesto No.	Estructura	Denominación
317		4-cloro-N-(6-metil-3-{{4-(metoxi)fenil}amino}quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida
318		4-cloro-N-{3-{{4-clorofenil}amino}-6-metilquinoxalin-2-il}benzenosulfonamida
319		N-(3-{{4-cloro-2,5-bis(metoxi)fenil}amino}quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida
320		N-(3-{{3,5-bis(metoxi)fenil}amino}quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida
321		N-(3-{{3,5-bis(metoxi)fenil}amino}quinoxalin-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida
322		N-(3-{{3,5-bis(metoxi)fenil}amino}quinoxalin-2-il)-3-nitrobenzenosulfonamida
323		N-(3-{{2-metil-5-(metoxi)fenil}amino}quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida

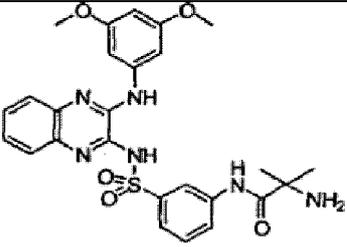
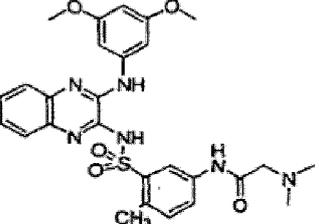
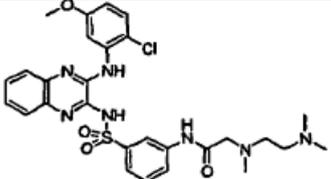
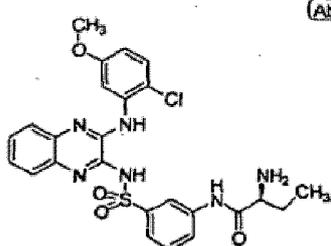
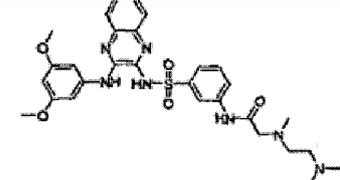
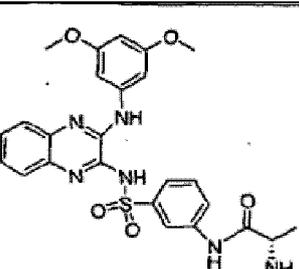
Compuesto No.	Estructura	Denominación
324		N-[3-(2-Cloro-5-metoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-bencenosulfonamida
325		3-amino-N-(3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida
326		N-(3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-4-clorobencenosulfonamida
327		N-(3-[[3-(3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl]fenil]acetamida
328		N-(3-[[4-cloro-3-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida
329		N-(3-[[4-fluoro-3-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida
330		3-amino-N-(3-[[2,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida

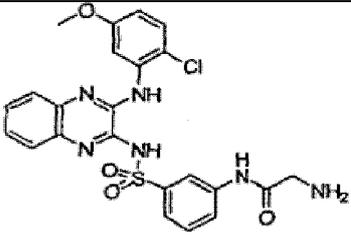
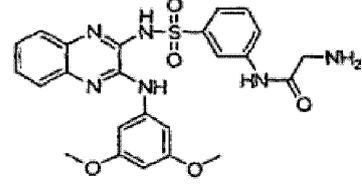
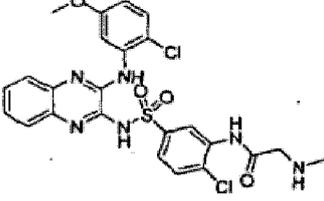
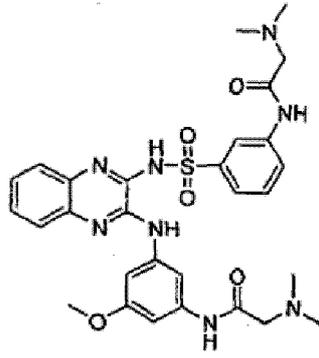
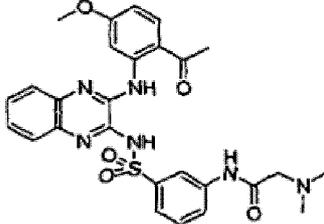
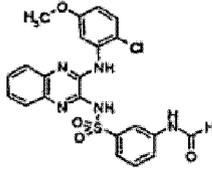
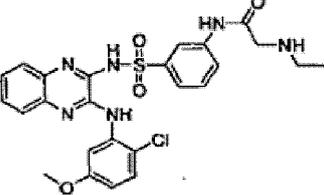
Compuesto No.	Estructura	Denominación
331		N-(3-{{3,5-bis(metoxi)fenil}amino}quinoxalin-2-il)-4-bromobenzenosulfonamida
332		N-(3-{{2-cloro-5-(metoxi)fenil}amino}quinoxalin-2-il)-3-nitrobenzenosulfonamida
333		3-amino-N-(3-{{2-cloro-5-(metoxi)fenil}amino}quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida
334		N-(3-{{{3-{{3,5-bis(metoxi)fenil}amino}quinoxalin-2-il)amino}sulfonyl}fenil)-N-2-,N-2-dimetilglicinamida
335		N-(3-{{2,5-bis(metoxi)fenil}amino}-7-metilquinoxalin-2-il)benzenosulfonamida
336		N-(3-{{2,5-bis(metoxi)fenil}amino}quinoxalin-2-il)-4-(metoxi)benzenosulfonamida
337		N-(3-{{2,5-bis(metoxi)fenil}amino}quinoxalin-2-il)-3-bromo benzenosulfonamida
338		N-(3-{{2,5-bis(metoxi)fenil}amino}quinoxalin-2-il)-3-fluorobenzenosulfonamida

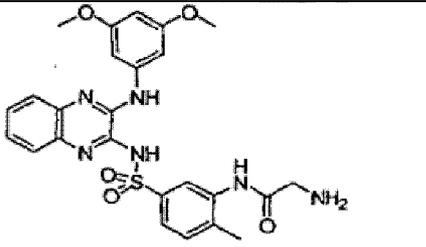
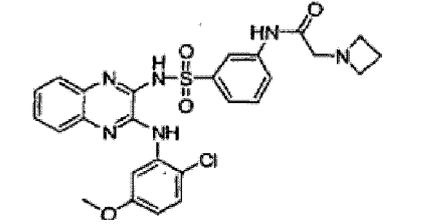
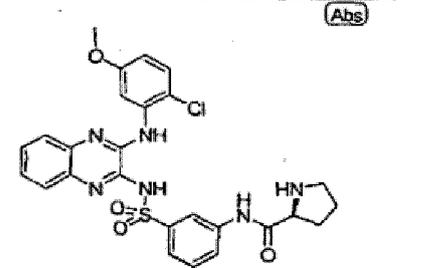
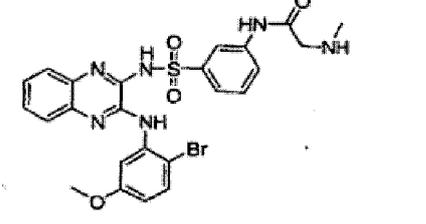
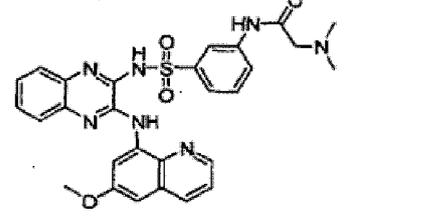
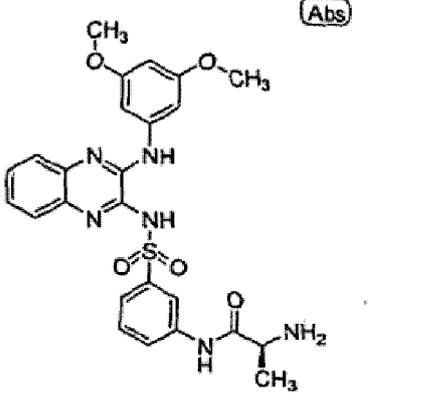
Compuesto No.	Estructura	Denominación
339		N-(3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)-2-fluorobenzenosulfonamida
340		N-(3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)-4-(metoxi)benzenosulfonamida
341		N-(3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)-3-bromobenzenosulfonamida
342		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-1-metilpiperidina-4-carboxamida
343		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-3-piperidin-1-ilpropanamida
344		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-4-(dimetilamino)butanamida
345		N-(3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)-3-(hidroxiamino)benzenosulfonamida

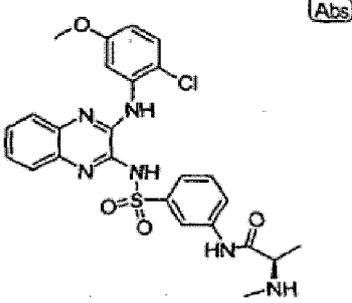
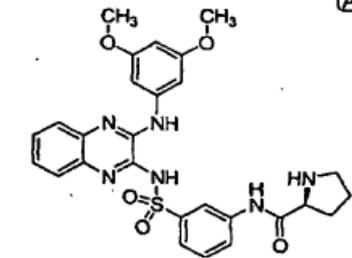
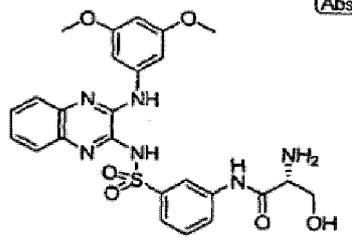
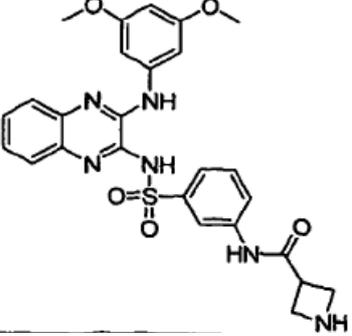
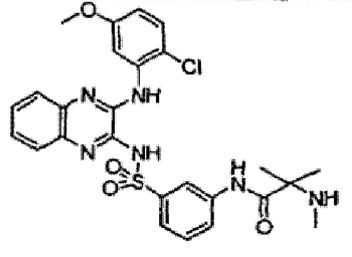
Compuesto No.	Estructura	Denominación
346		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2-morfolin-4-ilacetamida
347		N-(3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)-4-metilfenil)-N-2-metilglicinamida
348		N-(3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)-4-metilfenil)-1-alaninamida
349		N-(3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)-4-metilfenil)-2-metilalaninamida
350		N-(3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)-4-metilfenil)-N-2-,N-2-dimetilglicinamida
351		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-D-alaninamida

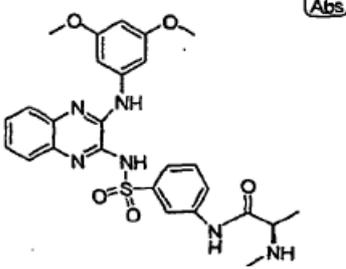
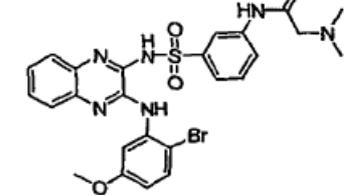
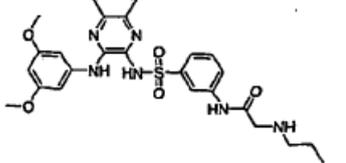
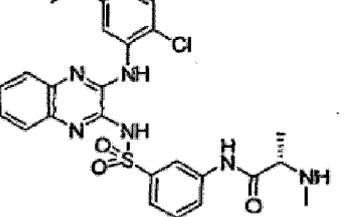
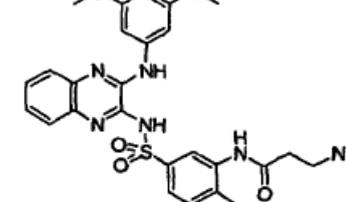
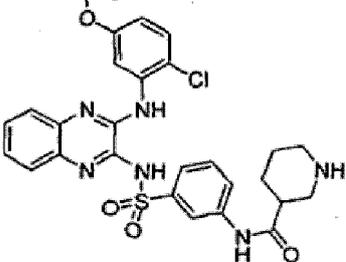
Compuesto No.	Estructura	Denominación
352		N-(3-((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-N-2-metilglicinamida
353		N-(3-((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)-4 -metilfenil) -D-alaninamida
354		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-N-2-metilglicinamida
355		N-(3-((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-1-alaninamida
356		N-(3-((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-D-alaninamida
357		N-(3-((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-2-metilalaninamida

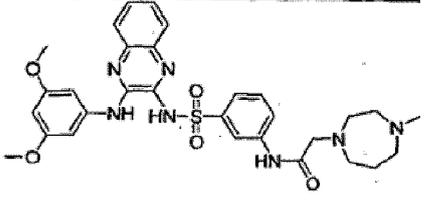
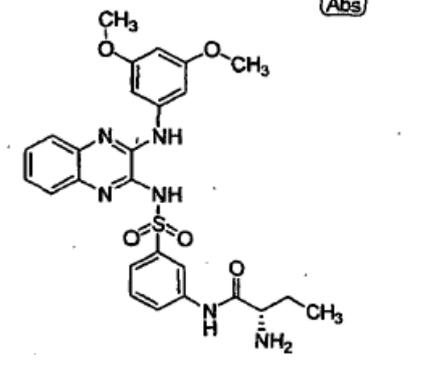
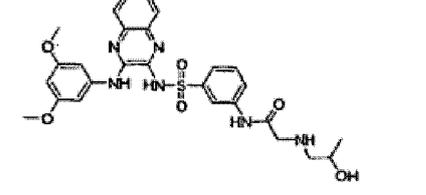
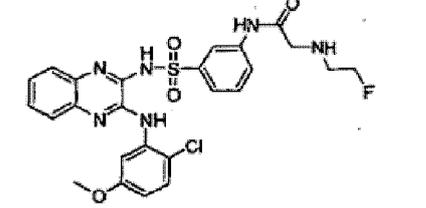
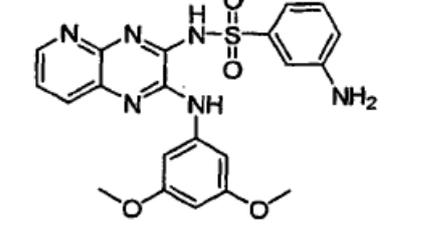
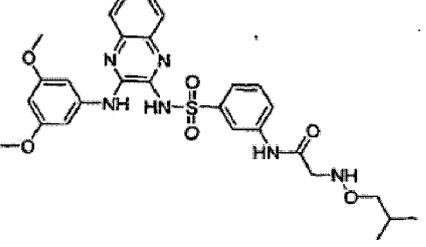
Compuesto No.	Estructura	Denominación
358		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2-metilalaninamida
359		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)-4-metilfenil)-N-2,N-2-dimetilglicin amida
360		N-(3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-[2-(dimetilamino)etil]-N-2-metilglicinamida
361		(2S)-2-amino-N-(3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)butanamida
362		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-[2-(dimetilamino)etil]-N-2-metilglicinamida
363		N-(3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2,N-2-dimetilglicinamida
364		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-metil-1-alaninamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
365		N-(3-((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)glicinamida
366		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)glicinamida
367		N-(2-cloro-5-((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-N-2-metilglicinamida
368		2-(dimetilamino)-N-(3-(N-(3-(3-(2-(dimetilamino)acetamido)-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfonyl)fenil)acetamida
369		N-(3-((3-((2-acetil-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-N-2-,N-2-dimetilglicinamida
370		N-(3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)-3-(formilamino)benzenosulfonamida
371		N-(3-((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-N-2-etilglicinamida

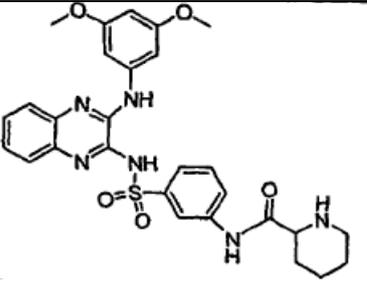
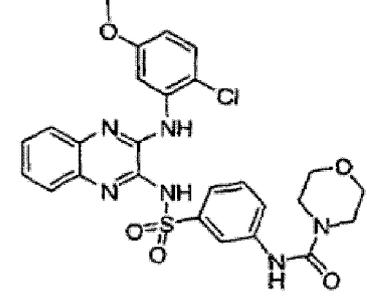
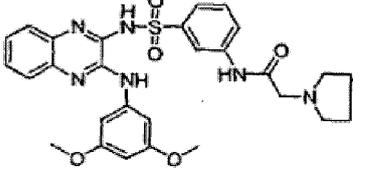
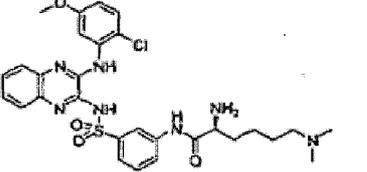
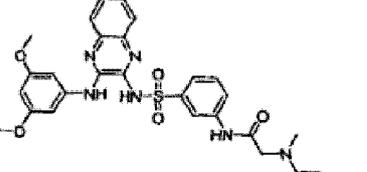
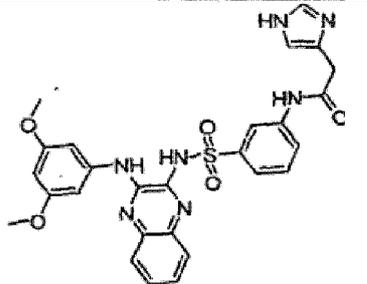
Compuesto No.	Estructura	Denominación
372		N-(5-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)-2-metilfenil)glicinamida
373		2-azetidín-1-il-N-(3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)acetamida
374		N-(3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-1-prolinamida
375		N-(3-(((3-((2-bromo-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-N-2-metilglicinamida
376		N-2-,N-2-dimetil-N-(3-(((3-((6-(metoxi)quinolin-8-il)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)glicinamida
377		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-1-alaninamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
378		N-(3-((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenilamino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil) N-2-metil-D-alaninamida
379		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-1-prolinamida
380		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)D-serinamida
381		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)azetidina-3-carboxamida
382		N-(3-((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-N-2,2-dimetilalaninamida

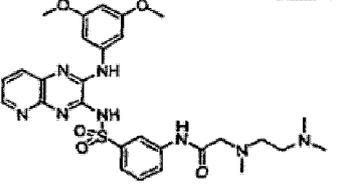
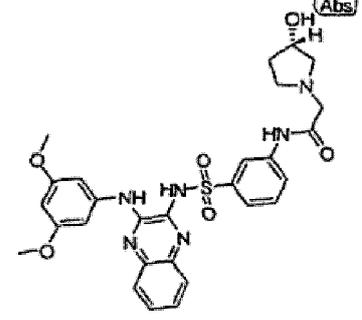
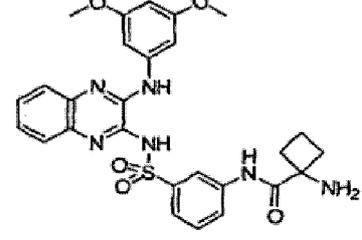
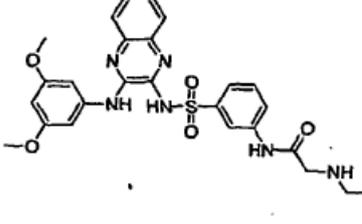
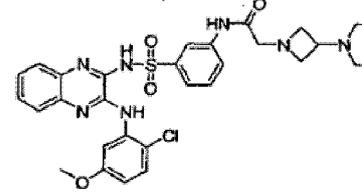
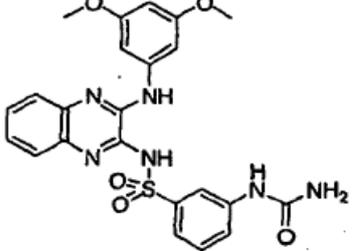
Compuesto No.	Estructura	Denominación
383		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino) sulfonyl)fenil)-N-2-metil-D-alaninamida
384		N-(3-(((3-((2-bromo-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino) sulfonyl)fenil)-N-2-N-2-dimetilglicinamida
385		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino) sulfonyl)fenil)-N-2-propilglicinamida
386		N-(3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino) sulfonyl)fenil)-N-2-metil-1-alaninamida
387		N-(5-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino) sulfonyl)-2-metilfenil)-beta-alaninamida
388		N-(3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino) sulfonyl)fenil)piperidina,3-carboxamida

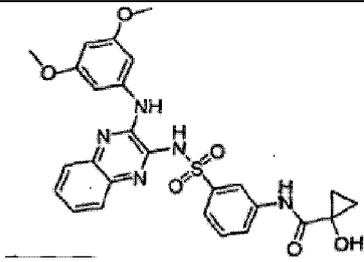
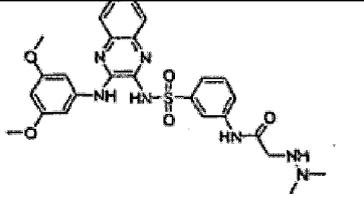
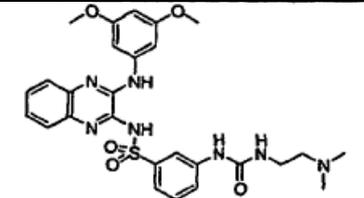
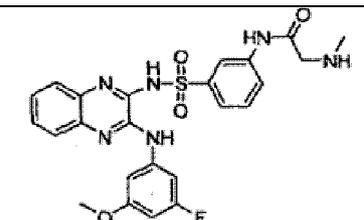
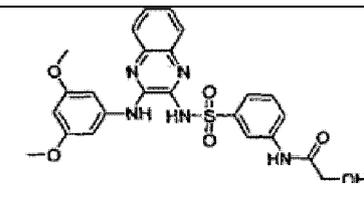
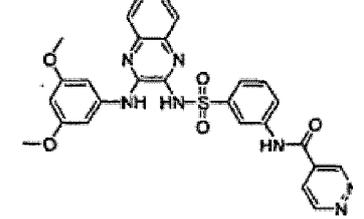
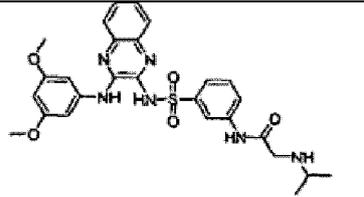
Compuesto No.	Estructura	Denominación
389		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)acetamida
390		(2S)-2-amino-N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)butanamida
391		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-(2-hidroxi)propil)glicinamida
392		N-(3-((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-(2-fluoroetil)glicinamida
393		3-amino-N-(2-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)pirido[2,3-b]pirazin-3-il)benzenosulfonamida
394		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-((2-metil)propil)oxi)glicinamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
395		1-amino-N-(3-((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]q uinoxalin-2-il)amino]sulfonyl]fenil)ciclopropanocarb oxamida
396		N-(3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-3-(formilamino)benzenosulfonamida
397		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl]fenil)-N-(2-(ciclopropilmetil)glicina mida
398		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl]fenil)-D-prolinamida
399		N-(3-((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl]fenil)-2-[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]acetamida
400		N-(3-((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl]fenil)-D-prolinamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
401		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)phenyl)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)phenyl)piperidina-2-carboxamida
402		N-(3-((3-((2-chloro-5-(methoxy)phenyl)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)phenyl)morfolina-4-carboxamida
403		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)phenyl)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)phenyl)-2-pirrolidin-1-ilacetamida
404		N-(3-((3-((2-chloro-5-(methoxy)phenyl)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)phenyl)-N-6-,N-6-dimetil-L-lisinamida
405		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)phenyl)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)phenyl)-N-2-etil-N-2-metilglicinamida
406		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)phenyl)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)phenyl)-2-(1H-imidazol-4-il)acetamida

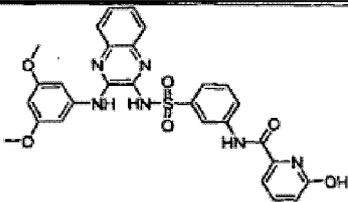
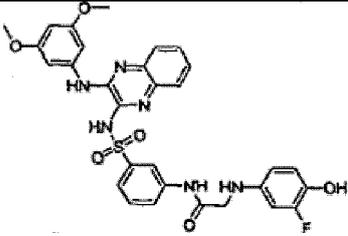
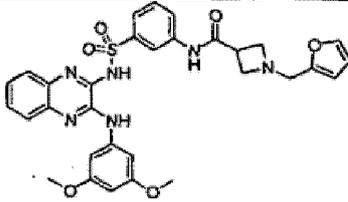
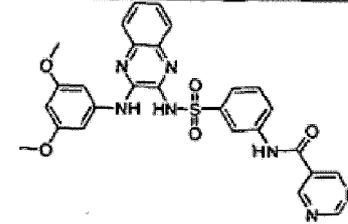
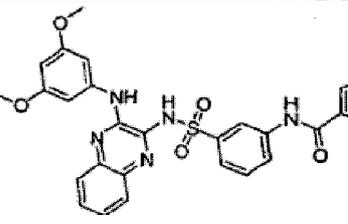
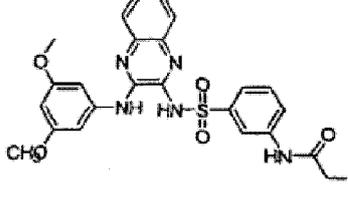
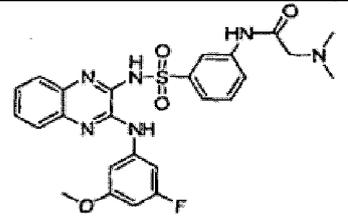
Compuesto No.	Estructura	Denominación
407		1-amino-N-(3-((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl)fenil)ciclopentanocarb oxamida
408		N-(3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl)fenil)-N-2-(2-metilpropil)glicinamida
409		N-(3-((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl)fenil)-N-2-etil-N-2-metilglicinamida
410		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl)fenil)-1-(1H-imidazo[1,4-b]imidazol-3-yl)metilazetidina-3-carboxamida
411		N-(5-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl)-2-metilfenil)-N-2,N-2-dimetilglicinamida
412		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl)fenil)-1-etilazetidina-3-carboxamida
413		N-(3-((3-4-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl)fenil)-N-2-metil-N-2-(1-metilpirrolidin-3-il)glicinamida

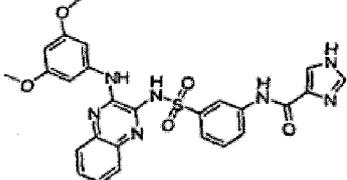
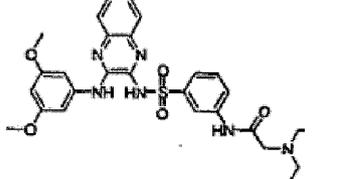
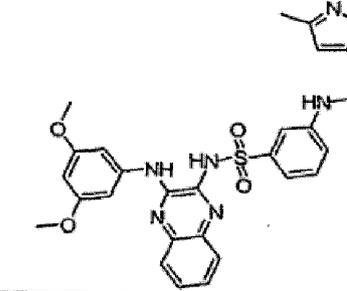
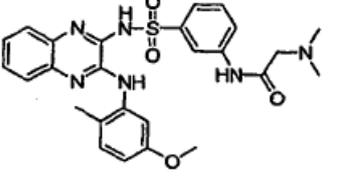
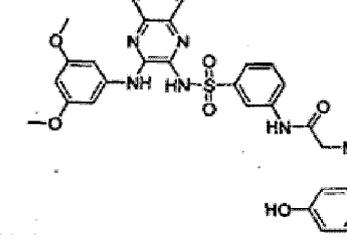
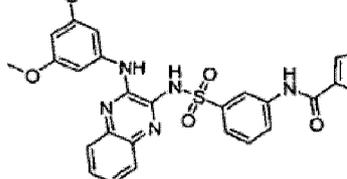
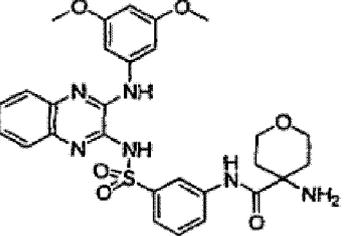
Compuesto No.	Estructura	Denominación
414		N-(3-((2-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)pirido[2,3-b]pirazin-3-il)amino)sulfonyl)fenil)-N-2-[2-(dimetilamino)etil]-N-2-metil glicinamida
415		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-2-((3S)-3 hidroxipirrolidin-1-il) acetamida
416		1-amino-N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)ciclobutanecarboxamida
417		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-N-2-butilglicinamida
418		N-(3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-2-(3-piparidin-1-ilazetidín-1-il)acetamida
419		3-((aminocarbonil)amino)-N-(3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
420		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-1-hidrox ciclopropanocarbox amida
421		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2-(2,2-dimetilhidrazino)aceta mida
422		N-(3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)-3-(((2-(dimetilamino)etil)amino)carbonil)amino]benc enosulfonamida
423		N-(3-(((3-((3-fluoro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-metilglicina mida
424		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2-hidroxiacetamida
425		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)piridazina-4-carboxamida
426		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-(1-metiletil)glicina mida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
427		1-amino-N-(3-((3-(3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)ciclopentanocarboxamida
428		1-amino-N-(3-((3-(3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)ciclopropanocarboxamida
429		N-(3-((3-(3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-2-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]acetamida
430		N-(3-((3-(3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-N-2-(2-(dimetilamino)etil)glicinamida
431		(3-((3-(3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)carbamato de 2-(dimetilamino)etilo
432		N-(3-((3-(3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-1-(ciclopropilmetil)azetidina-3-carboxamida

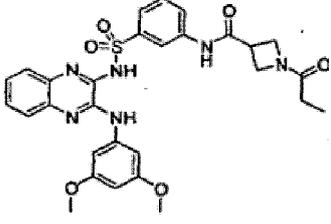
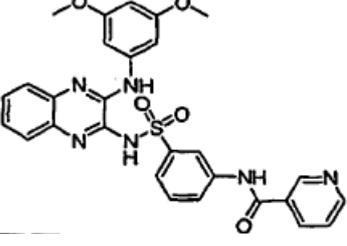
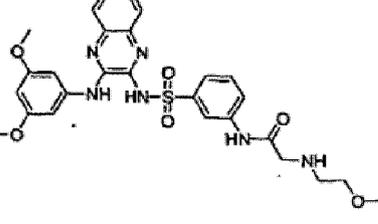
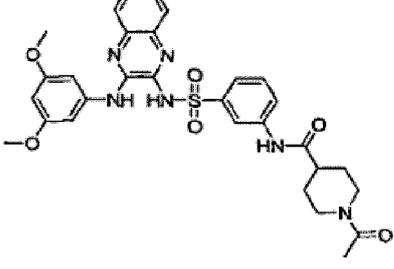
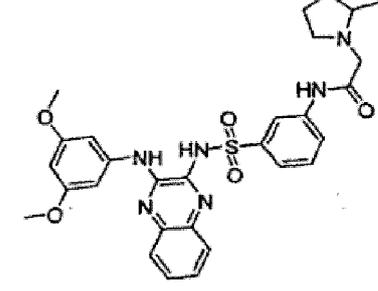
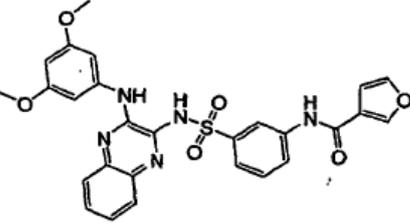
Compuesto No.	Estructura	Denominación
433		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-(1,1-dimetiletil)glicinamida
434		N-2-metil-N-(3-(((3-(3-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)glicinamida
435		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-1H-imidazol-2-carboxamida
436		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)isoxazol-5-carboxamida
437		N-(3-(((3-([2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-(2,2,2-trifluoroetil)glicinamida
438		3-amino-N-(3-([2-metil-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida
439		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-3-oxociclopentanecarboxamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
440		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-6-hidroxipiridina-2-carboxamida
441		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)glicinamida
442		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-1-(furan-2-ilmetil)azetidina-3-carboxamida
443		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)pirimidina-5-carboxamida
444		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida
445		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-metil-N-2-(1-metiletil)glicinamida
446		N-(3-(((3-((3-fluoro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-,N-2-dimetilglicinamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
447		N-(3-(((3-(3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxamida
448		N-(3-(((3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-,N-2-dietilglicinamida
449		N-(3-(((3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida
450		N-2-,N-2-dimetil-N-(3-(((3-[[2-metil-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)glicinamida
451		N-(3-(((3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-[(3-hidroxifenil)metil]glicinamida
452		N-(3-(((3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida
453		4-amino-N-(3-(((3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)tetrahidro-2H-piridin-4-carboxamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
454		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2-[4-(metilamino)piperidin-1-il]acetamida
455		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2-piperidin-1-ilacetamida
456		N-(4-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-,N-2-dimetilglicinamida
457		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-1-metil-1-prolinamida
458		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)tiofeno-3-carboxamida
459		3-amino-N-{3-[(2-cloro-5-hidroxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida
460		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-1-(ciclopropilcarbonil)azetidina-3-carboxamida

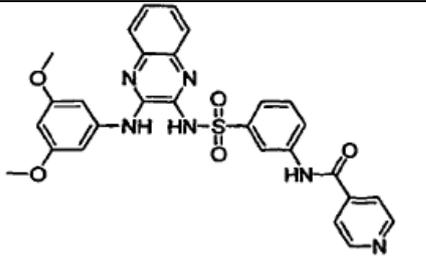
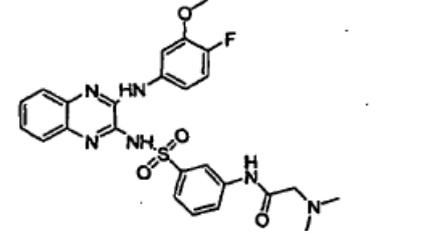
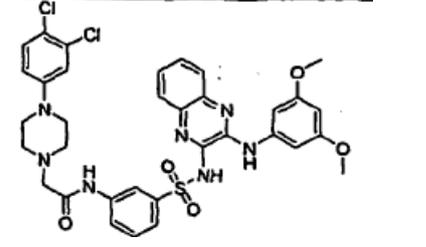
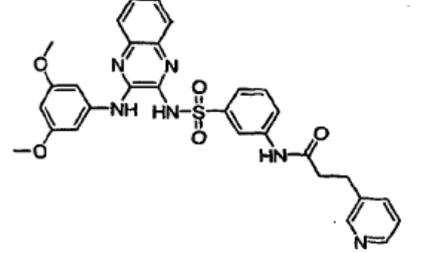
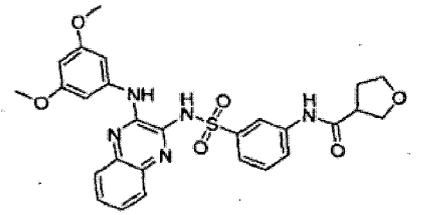
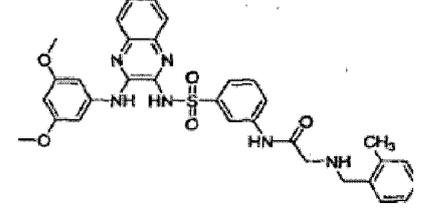
Compuesto No.	Estructura	Denominación
461		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonil)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida
462		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonil)fenil)-1-(fenilmetil)azetidina-3-carboxamida
463		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonil)fenil)-2-cloropiridina-3-carboxamida
464		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonil)fenil)-2-piridin-4-ilacetamida
465		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonil)fenil)-N-2-metil-N-2-prop-2-en-1-ilglicinamida
466		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonil)fenil)-N-2-(fenilmetil)glicinamida
467		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonil)fenil)-2-(metoxi)acetamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
468		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-1-propanoilazetidina-3-carboxamida
469		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)piridina-3-carboxamida
470		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-[2-(metoxi)etil]glicinamida
471		1-acetil-N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)piperidina-4-carboxamida
472		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2-(2-metilpirrolidin-1-il)acetamida
473		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)furan-3-carboxamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
474		N-2,N-2-dimetil-N-(3-((3-((3-(metoxi)fenil]amino]q uinoxalin-2-il)amino]sulfonil]fenil)glicinamida
475		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]fenil)-6-cloropiridina-3-carboxamid a
476		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]fenil)-2-clorobenzamida
477		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]fenil)-2-piridin-2-ilacetamida
478		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]fenil)-2-[3-(dimetilamino)azetidini-1-il]acetamida
479		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]fenil)-2-piridin-3-ilacetamida
480		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
481		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl)fenil)-N-2-[3-(dimetilamino)propil]-N-2-metilglicinamida
482		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl)fenil)-N-2-etil-N-2-(2-hidroxietyl)gli cinamida
483		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl)fenil)-2-[2-(fenilmetil)pirrolidin-1-il] acetamida
484		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl)fenil)propanamida
485		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl)fenil)furan-2-carboxamida
486		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl)fenil)-2-cloropiridina-4-carboxamida

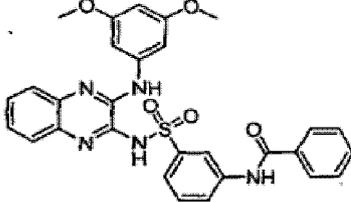
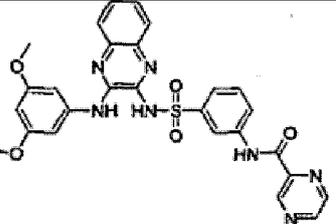
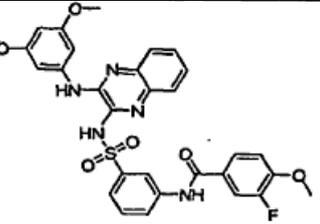
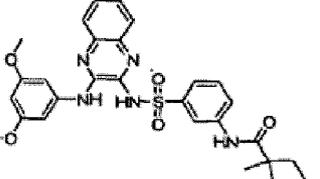
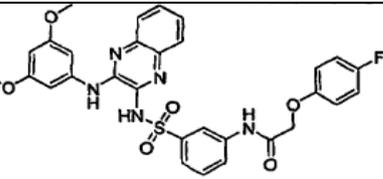
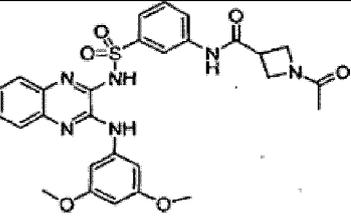
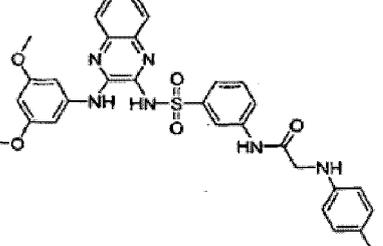
Compuesto No.	Estructura	Denominación
487		N-2-acetil-N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl)fenil]glicinamida
488		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl)fenil]butanamida
489		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl)fenil]-4-clorobenzamida
490		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl)fenil]-4-metilbenzamida
491		{2-((3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl)fenil]amino)-2-oxoetil}carbamato de 1,1-dimetiletilo
492		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl)fenil)-1,3-benzodioxole-5-carboxamida
493		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl)fenil)-N-(2-((2-(metoxi)fenil]metil)oxi)glicinamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
494		N-(3-(((3-((3,5-bis(methoxy)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonil)fenil)piridina-4-carboxamida
495		N-(3-(((3-((4-fluoro-3-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonil)fenil)-N-2,N-2-dimetilglicinamida
496		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonil)fenil)-2-[4-(3,4-diclorofenil)piperazin-1-il]acetamida
497		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonil)fenil)-3-piridin-3-ilpropanamida
498		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonil)fenil)tetrahidrofurano-3-carboxamida
499		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonil)fenil)-N-2-[(2-metilfenil)metil]glicinamida

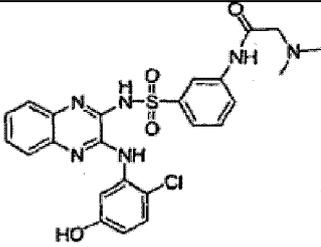
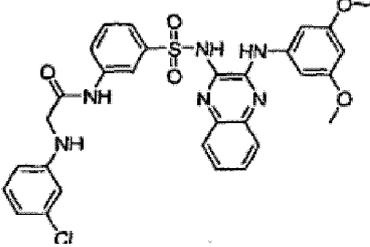
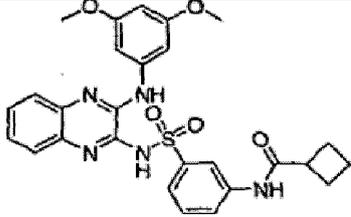
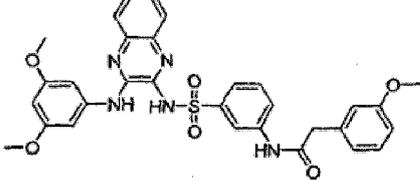
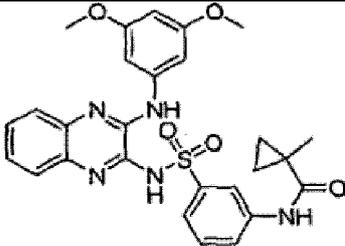
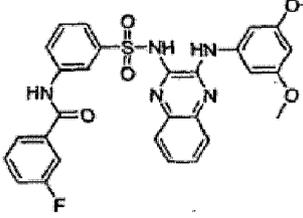
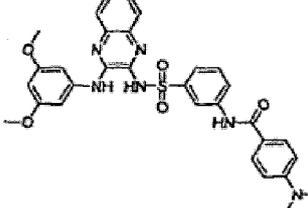
Compuesto No.	Estructura	Denominación
500		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonil)fenil)-2-metilbutanamida
501		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonil)fenil)-2-(3-fluorofenil)acetamida
502		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonil)fenil)-N-2-(1-metil-1-feniletil)glicin amida
503		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonil)fenil)-2-metilciclopropanocarboxamida
504		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonil)fenil)-2-metil-4-(metoxi)benzamid a
505		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonil)fenil)-2-metilpiridina-3-carboxamid a

Compuesto No.	Estructura	Denominación
506		N-(3-((3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-4-(metoxi)benzamida
507		N-(3-((3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamida
508		N-(3-((3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)tiofeno-2-carboxamida
509		N-(3-((3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-3-fluoro-2-metilbenzamida
510		N-(3-((3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-2-bromotiofeno-3-carboxamida
511		N-(3-((3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-4-fluorobenzamida
512		N-(3-((3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-2-(3-metilpiperidin-1-il)acetamida

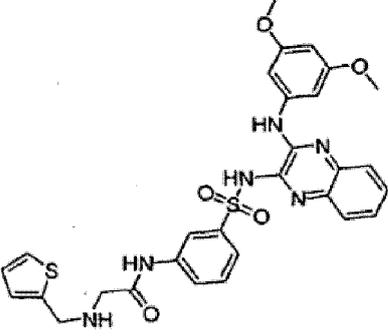
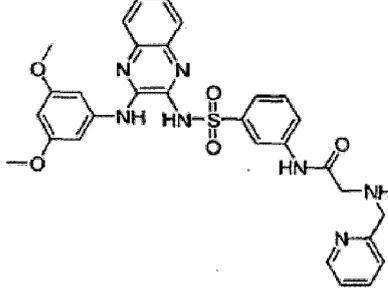
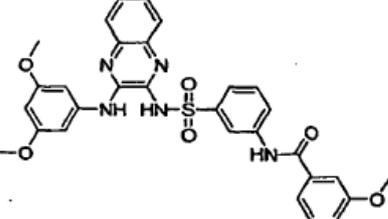
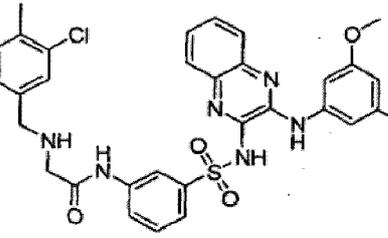
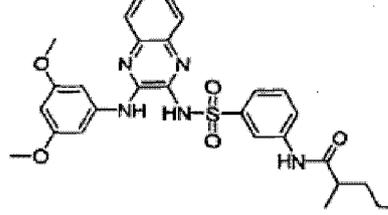
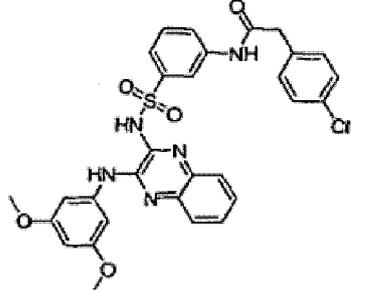
Compuesto No.	Estructura	Denominación
513		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-2-metilpropanamida
514		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)pentanamida
515		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-2-(etiloxi)acetamida
516		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-N-2-(2-fluorofenil)glicinamida
517		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-3-(dimetilamino)benzamida
518		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-2-(4-metilpiperidin-1-il)acetamida
519		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-N-2-(2-propilfenil)glicinamida

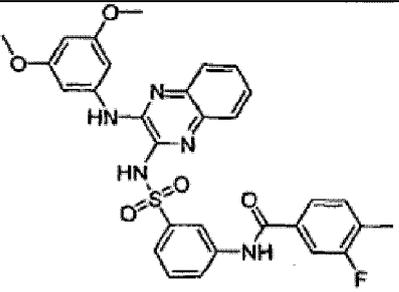
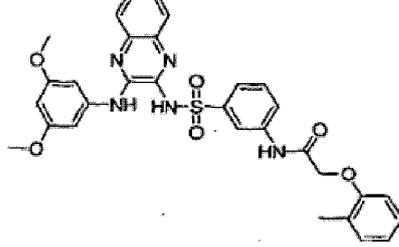
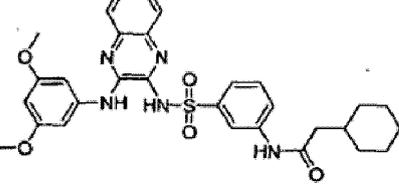
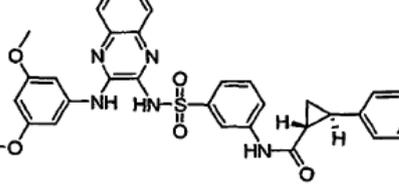
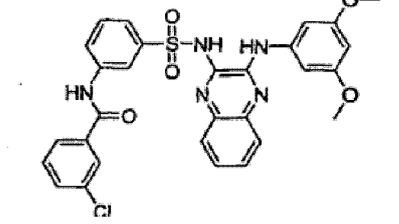
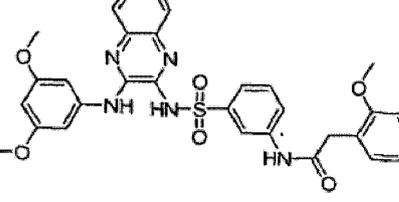
Compuesto No.	Estructura	Denominación
520		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)benzamida
521		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)pirazina-2-carboxamida
522		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-3-fluoro-4-(metoxi)benzamid a
523		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-2,2-dimetilbutanamida
524		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-2-((4-fluorofenil)oxi)acetami da
525		1-acetil-N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)azetidina-3-carboxa mida
526		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-N-2-(4-metilfenil)glicinamida

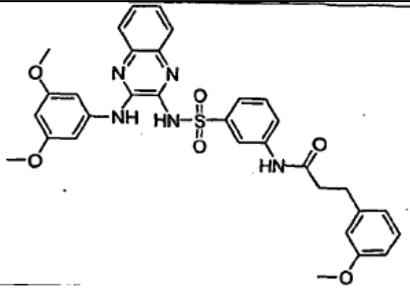
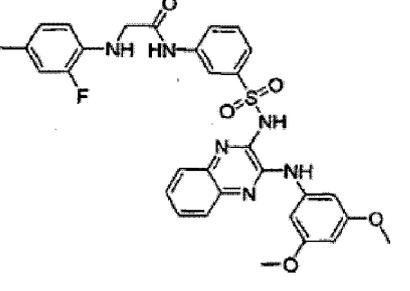
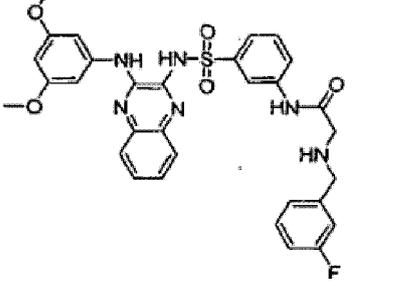
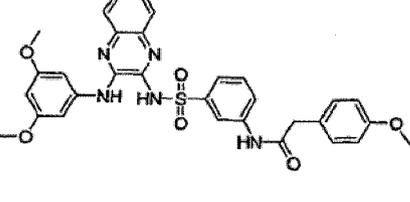
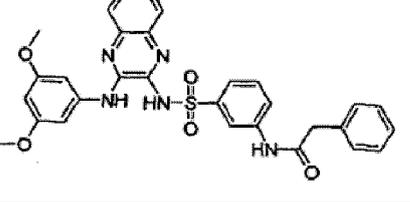
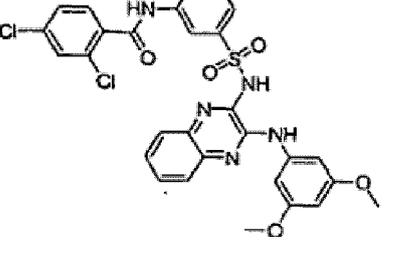
Compuesto No.	Estructura	Denominación
527		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-fenilglicinamida
528		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2-(4-prop-2-en-1-ilpiperazin-1-il)acetamida
529		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2-metilbenzamida
530		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-3-(metoxi)propanamida
531		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-3-metilfuran-2-carboxamida
532		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2,2-dimetilpropanamida
533		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-(fenilmetil)oxi)glicinamida

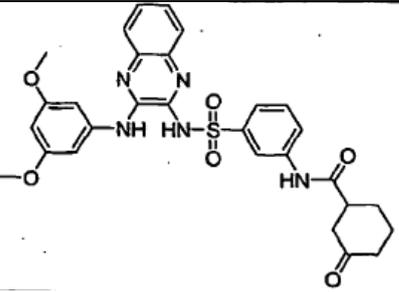
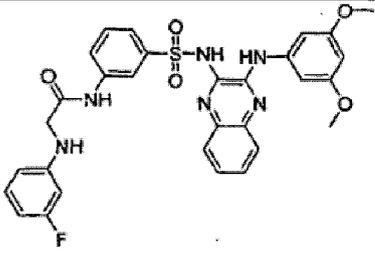
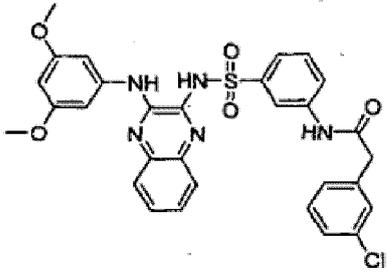
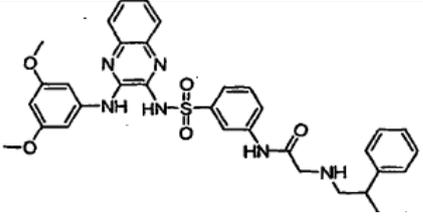
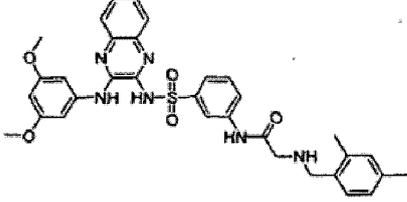
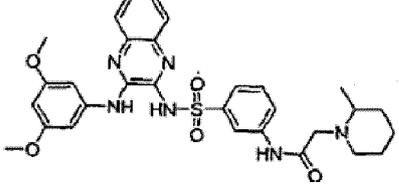
Compuesto No.	Estructura	Denominación
534		N-{3-[(2-cloro-5-hidroxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il}amino)sulfonyl}fenil}-N-2-,N-2-dimetilglicinamida
535		N-(3-[(3-[(3,5-bis(metoxi)fenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl}fenil)-N-2-(3-clorofenil)glicinamida
536		N-(3-[(3-[(3,5-bis(metoxi)fenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl}fenil)ciclobutanecarboxamida
537		N-(3-[(3-[(3,5-bis(metoxi)fenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl}fenil)-2-[3-(metoxi)fenil]acetamida
538		N-(3-[(3-[(3,5-bis(metoxi)fenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl}fenil)-1-metilciclopropanocarboxamida
539		N-(3-[(3-[(3,5-bis(metoxi)fenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl}fenil)-3-fluorobenzamida
540		N-(3-[(3-[(3,5-bis(metoxi)fenil)amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl}fenil)-4-(dimetilamino)benzamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
541		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-3,4-diclorobenzamida
542		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-([2-(metiltio)fenil]metil)glicinamida
543		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida
544		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-etil-N-2-(1-metiletil)glicinamida
545		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-1,3-tiazol-4-carboxamida
546		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-metil-N-2-(fenilmetil)glicinamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
547		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-(2-tienilmetil)glicinamida
548		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil) N-2-(piridin-2-ilmetil)glicinamida
549		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-3-(metoxi)benzamida
550		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-((3-cloro-4-metilfenil)metil)glicinamida
551		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2-metilpentanamida
552		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2-(4-clorofenil)acetamida

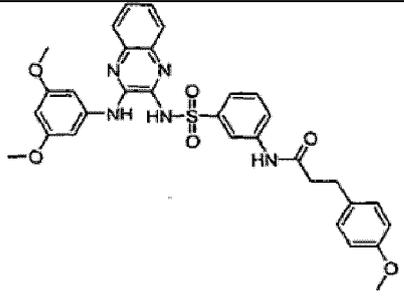
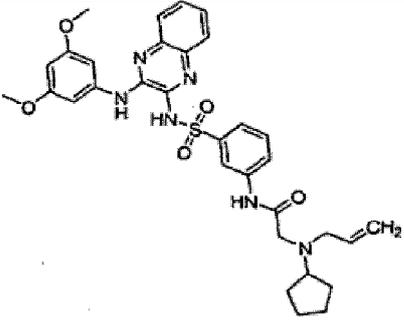
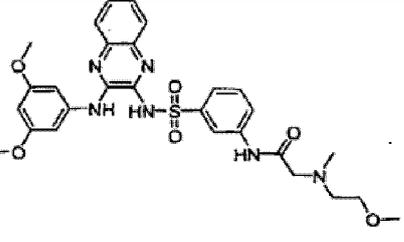
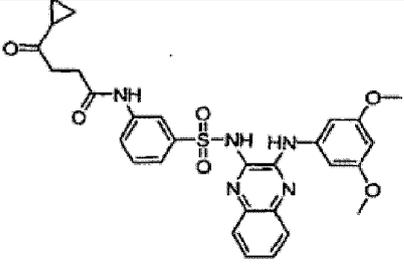
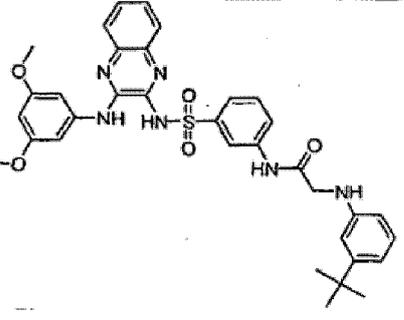
Compuesto No.	Estructura	Denominación
553		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil-3-fluoro-4-metilbenzamida
554		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil-2-((2-metilfenil)oxi)acetamida
555		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil-2-ciclohexilacetamida
556		(1R,2R)-N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil-2-fenilciclopropano carboxamida
557		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil-3-clorobenzamida
558		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil-2-(2-(metoxi)fenil)acetamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
559		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-3-[3-(metoxi)fenil]propanamida
560		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-(2-fluoro-4-metilfenil)glicinamida
561		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-((3-fluorofenil)metil)glicinamida
562		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2-[4-(metoxi)fenil]acetamida
563		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2-fenilacetamida
564		N-(3-((3-((3,5-bis(methoxy)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2,4-diclorobenzamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
565		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-3-oxociclohexanocarboxamida
566		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-(3-fluorofenil)glicinamida
567		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2-(3-clorofenil)acetamida
568		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-(2-fenilpropil)glicinamida
569		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-[(2,4-dimetilfenil)metil]glicinamida
570		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2-(2-metilpiperidin-1-il)acetamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
571		N-(3-((3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-N-2-(2-(metoxi)fenil]glicinamida
572		N-(3-((3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acetamida
573		N-(3-((3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)pent-4-enamida
574		N-(3-((3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-N-2-(2-metilfenil]glicinamida
575		N-(3-((3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-2-(4-oxopiperidin-1-il)acetamida
576		N-(3-((3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-2-fluorobenzamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
577		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-(1-feniletil)glicinamida
578		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2-fluoro-6-(metoxi)benzamid a
579		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-[2-(1-metiletil)fenil]glicinamida
580		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-3-[2-(metoxi)fenil]propanamida
581		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-4-metilpentanamida
582		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2-(2-fenilmorpho)in-4-il)acet amida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
583		N-(3-(((3-((3,5-bis(methoxy)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-3-[4-(metoxi)fenil]propanamida
584		N-(3-(((3-((3,5-bis(methoxy)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-ciclopentil-N-2-prop-2-en-1-ilglicinamida
585		N-(3-(((3-((3,5-bis(methoxy)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-metil-N-2-[2-(metoxi)etil]glicinamida
586		N-(3-(((3-((3,5-bis(methoxy)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-4-ciclopropil-4-oxobutanamida
587		N-(3-(((3-((3,5-bis(methoxy)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-[3-(1-dimetiletil)fenil]glicinamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
588		N-(3-((3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-N-2-(ciclopropilmetil)-N-2-propilglicinamida
589		N-(3-((3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-2-(2-oxociclopentil)acetamida
590		N-(3-((3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-N-2-(4-clorofenil)glicinamida
591		2-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-N-(3-((3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)acetamida
592		N-(3-((3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-2-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)acetamida
593		N-(3-((3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-2-(2-metilfenil)acetamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
594		N-(3-((3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-N-2-[(5-fluoro-2-metilfenil)metil]glicinamida
595		N-(3-((3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-3,3-dimetilbutanamida
596		N-(3-((3-([3,5-bis(metiloxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-N²-(2-clorofenil)glicinamida
597		N-(3-((3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-5-fluoro-2-metilbenzamida
598		N-(3-((3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-4-fluoro-3-metilbenzamida
599		N-(3-((3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-2,3-diclorobenzamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
600		N-(3-((3-(3,5-bis(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)amino]sulfonil}fenil)-2- (feniloxi)acetamida
601		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)amino]sulfonil}fenil)-N-2-(2,3-dimetilfenil)glicina mida
602		3-amino-N-(3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino}pirido[2,3-b]pirazin-2-il)benzenosulfonamida
603		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)amino]sulfonil}fenil)-2-fluoro-5-metilbenzamida
604		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)amino]sulfonil}fenil)-N-2-((4-metilfenil)metil]oxi}glicinamida
605		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)amino]sulfonil}fenil)-2-[4-(1-metiletil)piperazin-1-il]acetamida

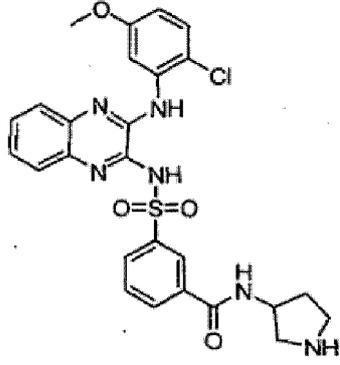
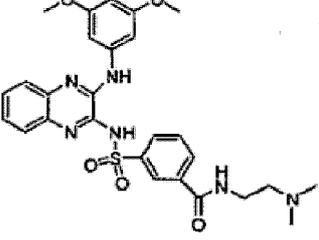
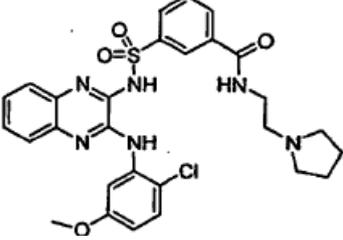
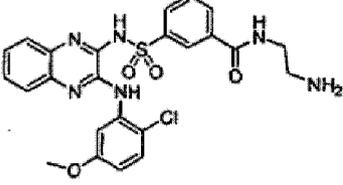
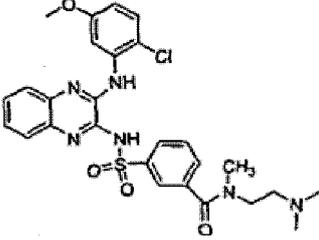
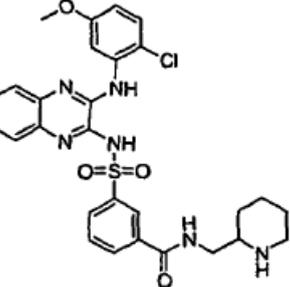
Compuesto No.	Estructura	Denominación
606		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-2-(4-fluorofenil)acetamida
607		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-3-metilbutanamida
608		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-4-metil-2-(metoxi)benzamid a
609		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-2-(4-propilpiperidin-1-il)acet amida
610		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-2-((3-metilfenil)oxi)acetamid a
611		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)tetrahidrofurano-2-carboxami da
612		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-2-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]acetamida

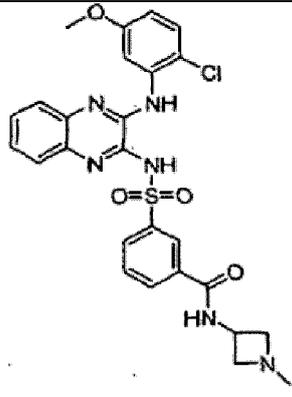
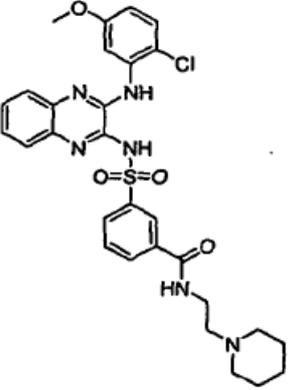
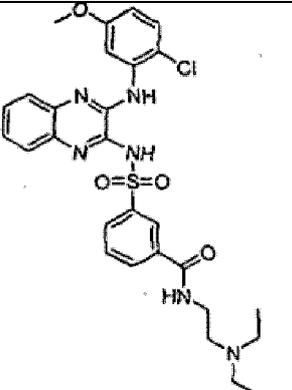
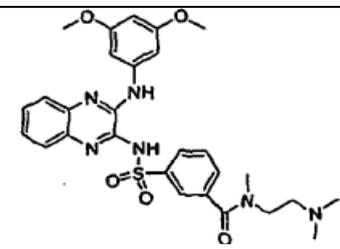
Compuesto No.	Estructura	Denominación
613		2-(((3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)fenil)amino)carbonil)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
614		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)fenil)-N-2-metil-N-2-(piridin-3-ilmetil)glicinamida
615		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)fenil)-N-2-etil N-2-fenilglicinamida
616		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)fenil)-2-[[2-(metoxi)etil]oxi]acetamida
617		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)fenil)-3-ciclopentilpropanamida
618		N-(3-(((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)fenil)-2,5-dichlorobenzamida

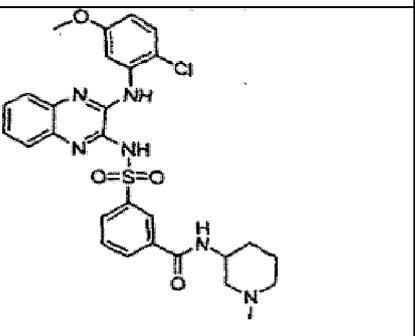
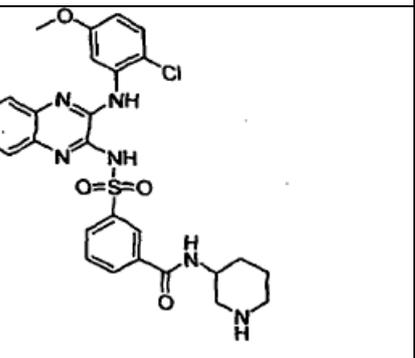
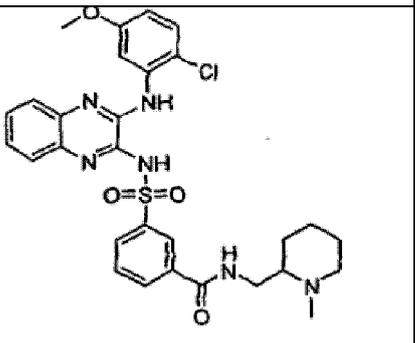
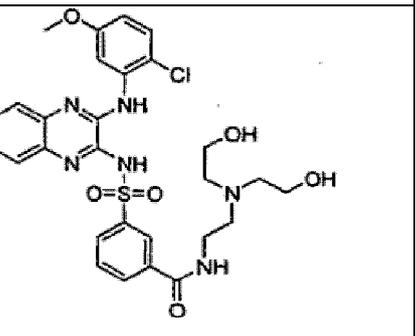
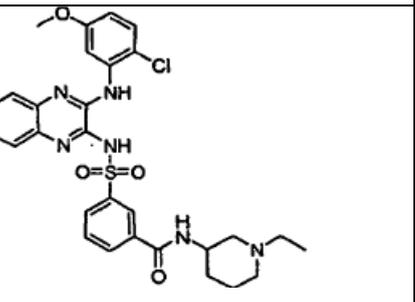
Compuesto No.	Estructura	Denominación
619		2-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)acetamida
620		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-5-fluoro-2-(metoxi)benzamid a
621		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-ciclohexil-N-2-etilglicina mida
622		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-5-metilisoxazol-3-carboxamida
623		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-3-metilpiridina-2-carboxamid a
624		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2-(metoxi)piridina-3-carboxamida
625		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-3,5-diclorobenzamida

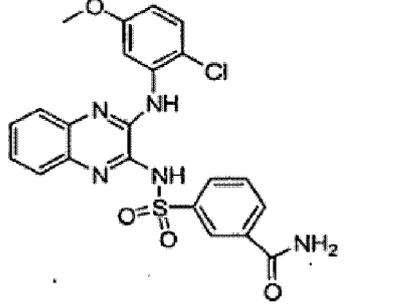
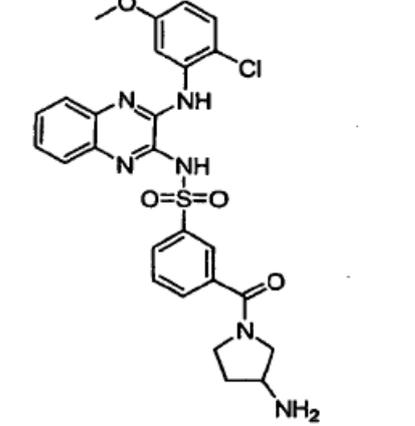
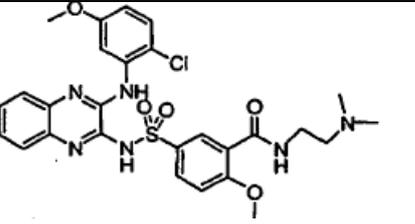
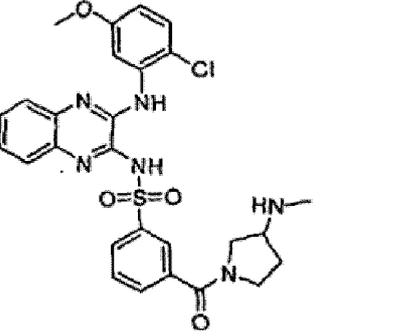
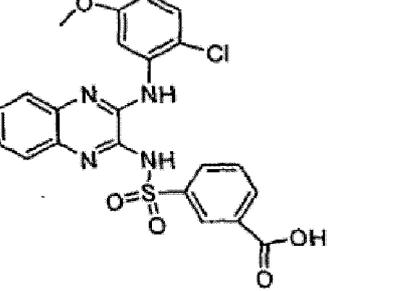
Compuesto No.	Estructura	Denominación
626		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2-(1,3-tiazolidin-3-il)acetamida
627		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2-(4-formilpiperazin-1-il)acetamida
628		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2-(2-piridin-4-il)piperidin-1-il)acetamida
629		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2-(metoxi)benzamida
630		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-metil-N-2-(2-metilpropil)glicinamida
631		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-2-(4-formil-1,4-diazepan-1-il)acetamida
632		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-1-fenilciclopropanocarboxamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
633		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-2-(2,6-dimetilmorphotin-4-il)acetamida
634		N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)acetamida
635		3-((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)-N-[2-(dimetilamino)-1-metiletil]benzamida
636		3-((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida
637		5-((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)-N-[2-(dimetilamino)etil]-2-fluorobenzamida

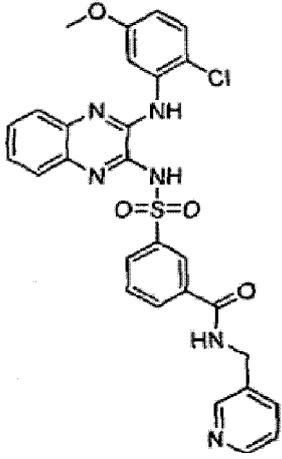
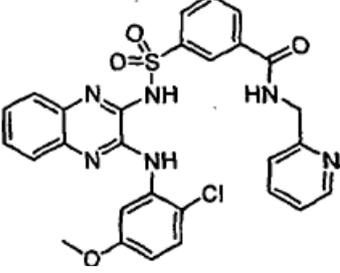
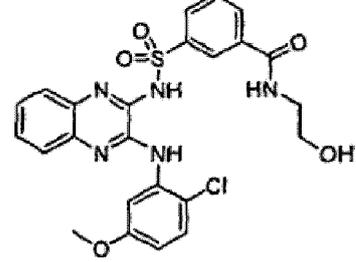
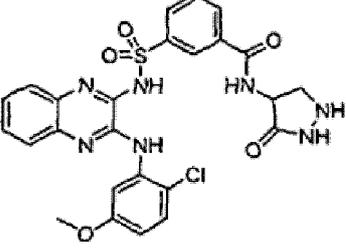
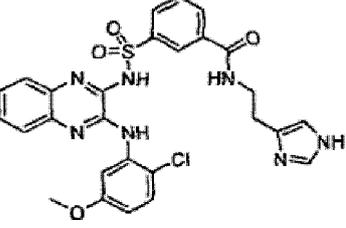
Compuesto No.	Estructura	Denominación
638		3-[[[3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]-N-pirrolidin-3-il]benzamida
639		3-[[[3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida
640		3-[[[3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]-N-[2-pirrolidin-1-iletil]benzamida
641		N-(2-aminoetil)-3-[[[3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]benzamida
642		3-{1(3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil}-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilbenzamida
643		3-[[[3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]-N-(piperidin-2-ilmetil)benzamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
644		3-[[[3-([2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]-N-(1-metilazetidin-3-il)benzamida
645		3-[[[3-([2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]-N-(2-piperidin-1-ilet)il)benzamida
646		3-[[[3-([2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]-N-[2-(dietilamino)etil]benzamida
647		3-[[[3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilbenzamida

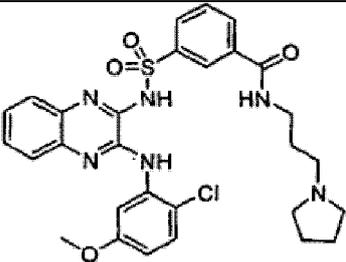
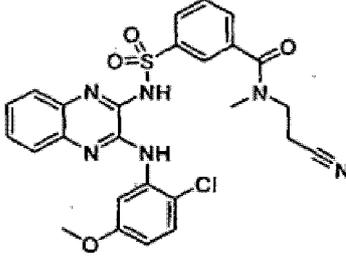
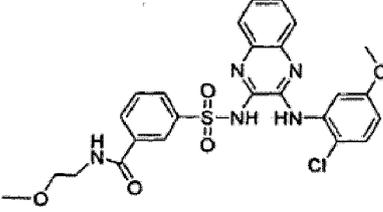
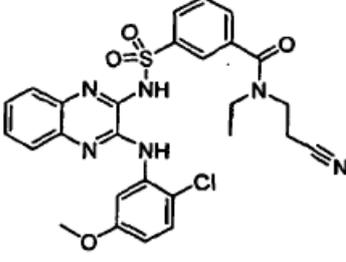
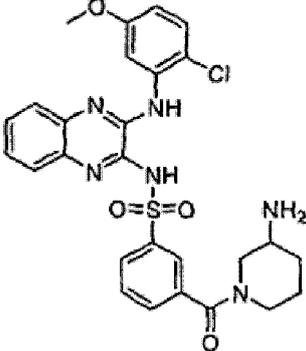
Compuesto No.	Estructura	Denominación
648		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-(1-metilpiperidin-3-il)benzamida
649		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-piperidin-3-ilbenzamida
650		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-((1-metilpiperidin-2-il)metil)benzamida
651		N-2-bis(2-hidroxi)etil)amino)etil-3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)benzamida
652		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-(1-etilpiperidin-3-il)benzamida

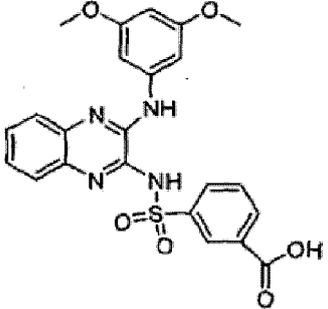
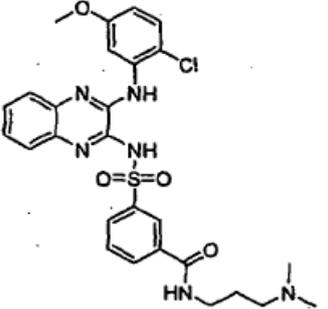
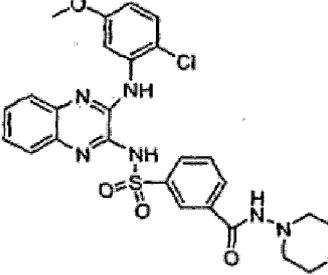
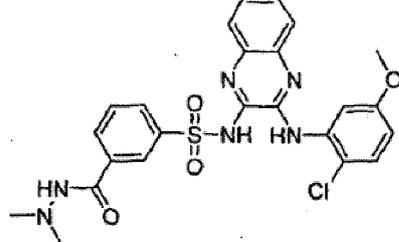
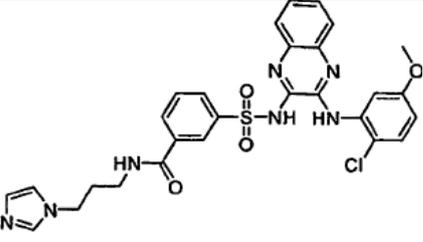
Compuesto No.	Estructura	Denominación
653		3-(((3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl)benzamida
654		3-[[3-(3-aminopirrolidin-1-il)carbonyl]-N-(3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)]bencenosulfonamida
655		5-[[3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl]-N-[2-(dimetilamino)etil]-2-(metoxi)benzamida
656		N-(3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-3-[[3-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)carbonyl]benceno]sulfonamida
657		Ácido 3-(((3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonyl)benzoico

Compuesto No.	Estructura	Denominación
658		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-(2-morfolin-4-iletill)benzamida
659		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-((1-etilpirrolidin-2-il)metil]benzamida
660		3-((4-amino-3-oxopirazolidin-1-il)carbonyl]-N-(3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida
661		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-metilbenzamida
662		3-((3-aminoazetidín-1-il)carbonyl]-N-(3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
663		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida
664		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-(piridin-2-ilmetil)benzamida
665		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-(2-hidroxietyl)benzamida
666		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-4-oxopirazolidin-4-il)benzamida
667		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etyl]benzamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
668		N-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)-3-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)carbonyl)benzenosulfonamida
669		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)-N-(piridin-4-ilmetil)benzamida
670		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)benzamida
671		N-(3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)-3-((3-(dietilamino)pirrolidin-1-il)carbonyl)benzenosulfonamida
672		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)-N-1H-pirrol-1-ilbenzamida

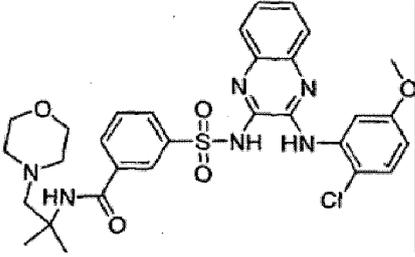
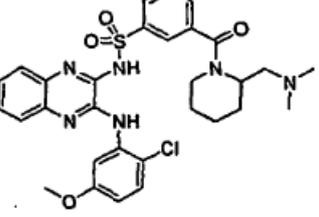
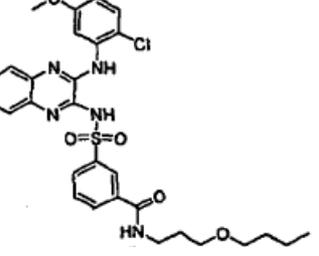
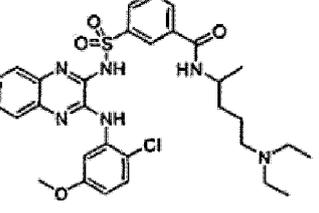
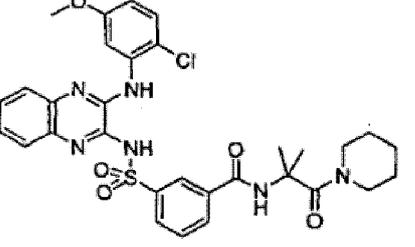
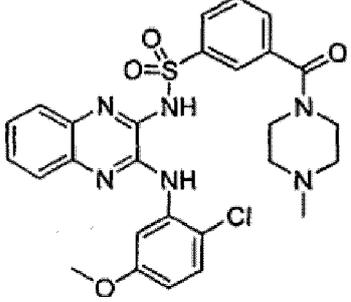
Compuesto No.	Estructura	Denominación
673		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-(3-pirrolidin-1-ilpropil)benzamid a
674		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-(2-cianoetil)-N-metilbenzamid a
675		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-[2-(metoxi)etil]benzamid a
676		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-(2-cianoetil)-N-etilbenzamid a
677		3-((3-aminopiperidin-1-il)carbonil)-N-(3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
678		<p>Ácido 3-[[3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonyl}benzoico</p>
679		<p>3-[[3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonyl}-N-(3-(dimetilamino)propil]benzamida</p>
680		<p>3-[[3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonyl}-N-morfolin-4-il]benzamida</p>
681		<p>N-(3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-3-[[2,2-dimetilhidrazino]carbonil]bencenosulfonamida</p>
682		<p>3-[[3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonyl}-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]benzamida</p>

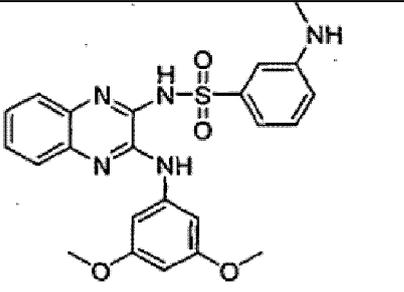
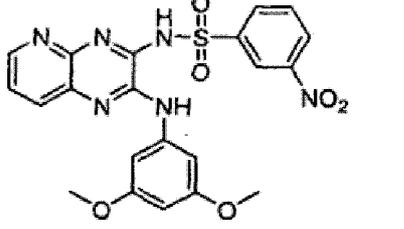
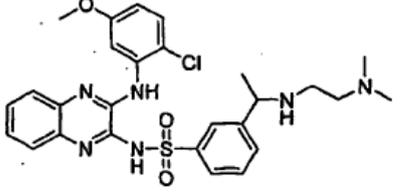
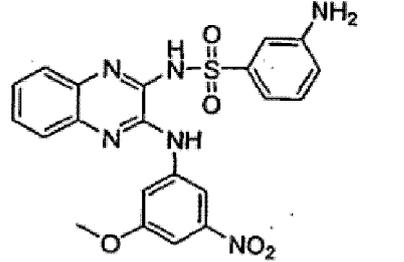
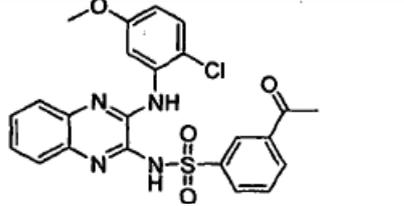
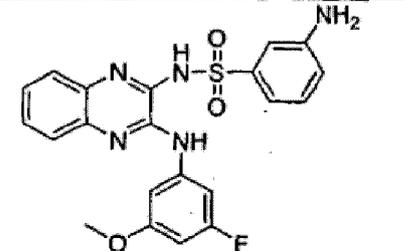
Compuesto No.	Estructura	Denominación
683		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-[3-(dietilamino)propil] benzamida
684		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-(2-cianoetil)benzamida
685		N-(((3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)fenil)carbonil)-beta-alaninato de metilo
686		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-[2-(metiltio)etil] benzamida
687		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-[2-(etiltio)etil] benzamida
688		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilbenz amida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
689		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]benzamida
690		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-(2-piridin-4-iletíl)benzamida
691		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-[3-(etiloxi)propil] benzamida
692		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-(3-morfolin-4-ilpropil)benzamid a
693		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-[3-(metoxi)propil]benzamida
694		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil benzamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
695		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-[3-(propiloxi)propil]benzamida
696		N-(((3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)fenil)carbonil)-beta-alaninato de etilo
697		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-{3-((1-metiletil)oxi)propil}benzamida
698		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-(1-dimetil-2-piperidin-1-ilet)il)benzamida
699		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-metil-N-propilbenzamida
700		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-piperidin-1-ilbenzamida
701		3-(((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-yl)amino)sulfonyl)-N-[1-metil-2-(metoxi)etil]benzamida

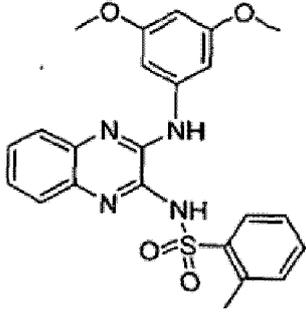
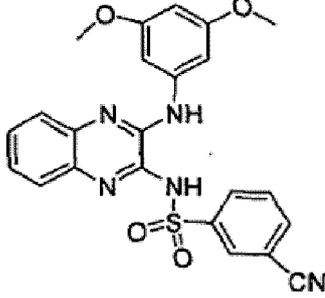
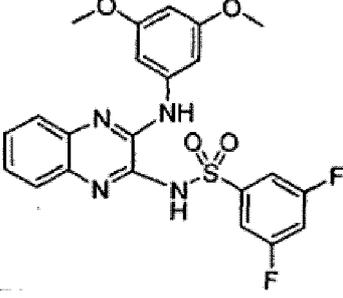
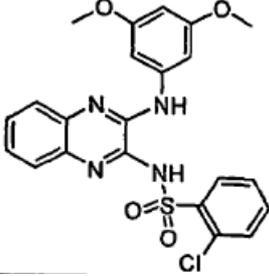
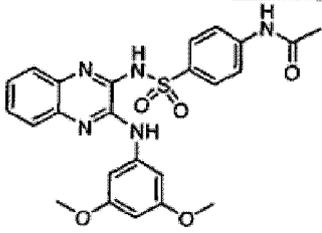
Compuesto No.	Estructura	Denominación
702		3-(((3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil)-N-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-ilet)benzamida
703		N-(3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-3-([2-(dimetilamino)metil]piperidin-1-ilet)carbonil)benzenosulfonamida
704		N-[[3-(butiloxi)propil]-3-((3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil)benzamida
705		3-(((3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil)-N-[4-(dietilamino)-1-metilbutil]benzamida
706		3-(((3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil)-N-(1,1-dimetil-2-oxo-2-piperidin-1-ilet)benzamida
707		N-(3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-3-[[4-metilpiperazin-1-ilet]carbonil]benzenosulfonamida

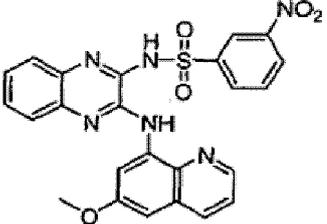
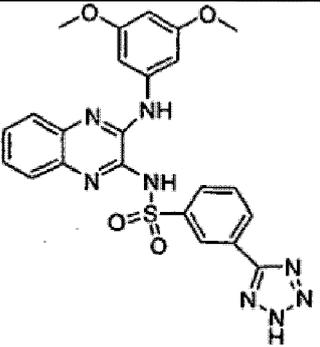
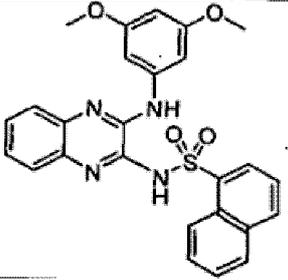
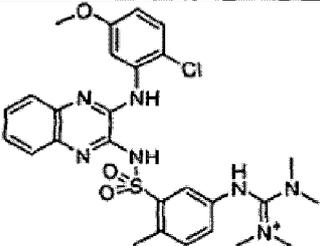
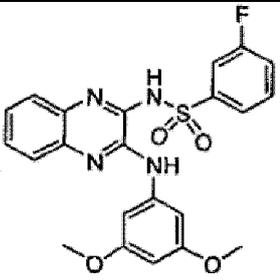
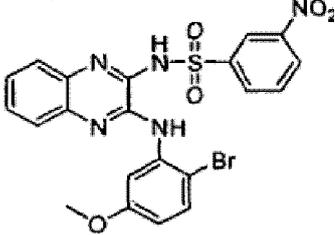
Compuesto No.	Estructura	Denominación
708		N-(3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-3-[[2-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-il]carbonil]bencenosulfonamida
709		N-(3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-sulfonamida
710		N-(3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-sulfonamida
711		3-amino-N-(3-[[6-(metoxi)quinolin-8-il]amino]quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida
712		N-(3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)tiofeno-2-sulfonamida
713		N-(3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-3-cianobencenosulfonamida

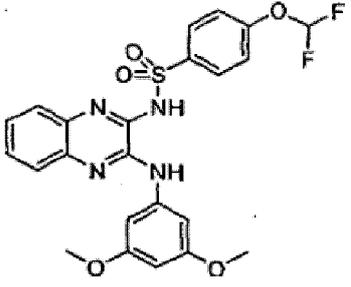
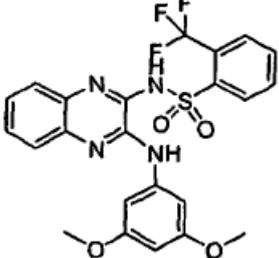
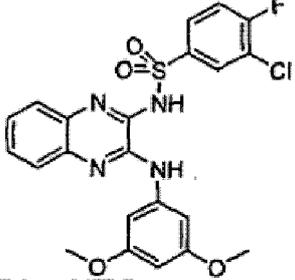
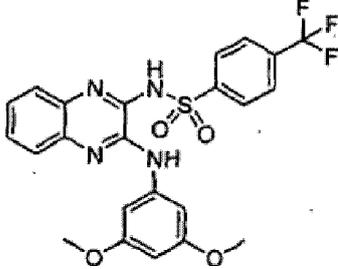
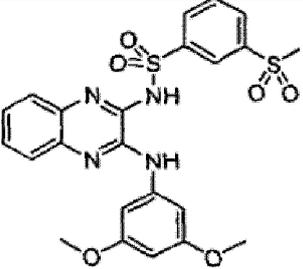
Compuesto No.	Estructura	Denominación
714		N-(3-{{3,5-bis(metoxi)fenil}amino}quinoxalin-2-il)-3-(metilamino)benzenosulfonamida
715		N-(2-{{3,5-bis(metoxi)fenil}amino}pirido[2,3-b]pirazi n-3-il)-3-nitrobenzenosulfonamida
716		N-(3-{{2-cloro-5-(metoxi)fenil}amino}quinoxalin-2-il )-3-(1-{{2-(dimetilamino)etil}amino}etil)benzenosulf onamida
717		3-amino-N-(3-{{3-(m a th ox i)-5 -nitrofenil}amino} quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida
718		3-acetil-N-(3-{{2-cloro-5-(metoxi)fenil}amino}quino xalin -2-il)benzenosulfonamida
719		3-amino-N-(3-{{3-fluoro-5-(metoxi)fenil}amino}quin oxalin-2-il)benzenosulfonamida

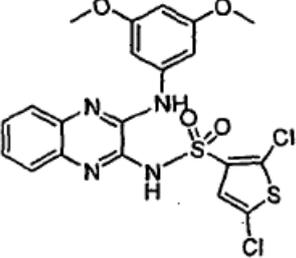
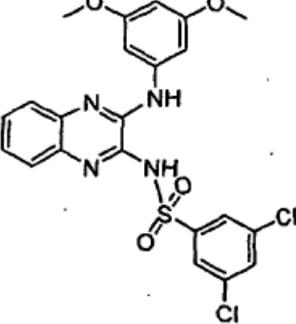
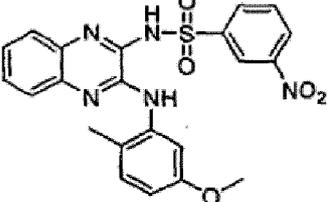
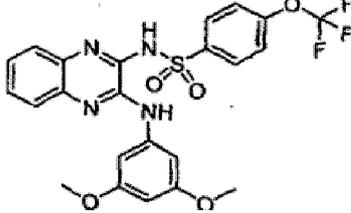
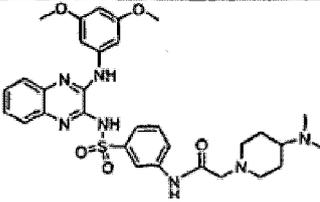
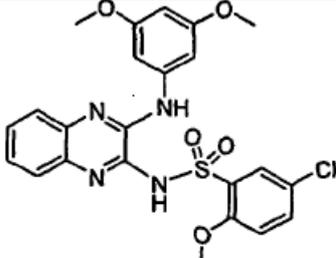
Compuesto No.	Estructura	Denominación
720		N-(3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il) N-[2-(dimetilamino)etil]benceno-1,3-disulfonamida
721		N-(3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il) N-[3-(dimetilamino)propil]benceno-1,3-disulfonamida
722		N-(3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-6-cloropiridina-3-sulfonamida
723		N-(3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-3-{5-[(dimetilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}bencenosulfonamida
724		N-(3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]piridina-3-sulfonamida
725		3-amino-N-(3-[[3-amino-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
726		N-(3-{{[3,5-bis(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)-3-(dimetilamino)benzenosulfonamida
727		N-(3-{{[3,5-bis(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)-6-{{[2-(dimetilamino)etil]oxi}piridina-3-sulfonamida
728		N-(3-{{[3,5-bis(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)-6-(dimetilamino)piridina-3-sulfonamida
729		N-(3-{{[3,5-bis(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)-4-cianobencenosulfonamida
730		N-(3-{{[3,5-bis(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)-4-fluorobencenosulfonamida
731		N-(3-{{[3,5-bis(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)-4-fluoro-2-metilbencenosulfonamida

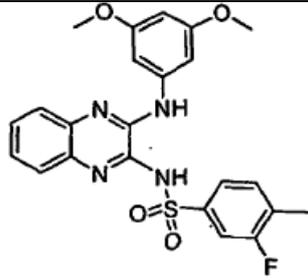
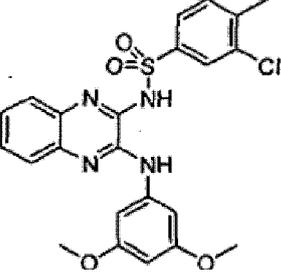
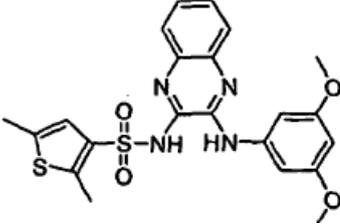
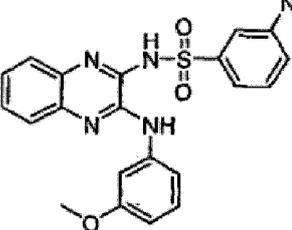
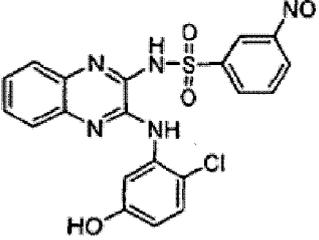
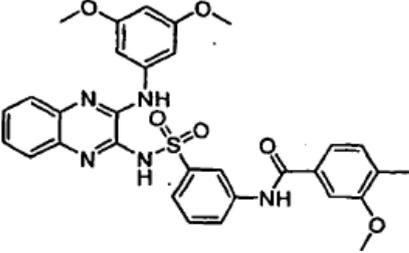
Compuesto No.	Estructura	Denominación
732		N-(3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-2-metilbencenosulfonamida
733		N-(3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-3-cianobencenosulfonamida
734		N-(3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-3,5-difluorobencenosulfonamida
735		N-(3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-2-clorobencenosulfonamida
736		N-(4-[[3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil)fenil)acetamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
737		N-(3-([6-(metoxi)quinolin-8-il]amino)quinoxalin-2-il)-3-nitrobenzenosulfonamida
738		N-(3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzenosulfonamida
739		N-(3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)naftaleno-1-sulfonamida
740		N-([(3-([(3-([2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il]amino)sulfonyl]-4-metilfenil]amino)(dimetilamino)metilideno)-N-metilmetanaminio
741		N-(3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)-3-fluorobenzenosulfonamida
742		N-(3-([2-bromo-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)-3-nitrobenzenosulfonamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
743		N-(3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-4-[(difluorometil)oxi]bencenosulfonamida
744		N-(3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-(trifluorometil)bencenosulfonamida
745		N-(3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida
746		N-(3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida
747		N-(3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-3-(metilsulfonil)bencenosulfonamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
748		N-(3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-2,5-diclorotiofeno-3-sulfonamida
749		N-(3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-3,5-diclorobencenosulfonamida
750		N-(3-[[2-metil-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida
751		N-(3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-4-[[trifluorometil]oxi]bencenosulfonamida
752		N-(3-[[3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]fenil)-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]acetamida
753		N-(3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-5-cloro-2-(metoxi)bencenosulfonamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
754		N-(3-((3,5-bis(methoxy)fenil]amino)quinoxalin-2-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida
755		N-(3-((3,5-bis(methoxy)fenil]amino)quinoxalin-2-il)-2,5-bis(methoxy)bencenosulfonamida
756		N-(3-((3,5-bis(methoxy)fenil]amino)quinoxalin-2-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida
757		N-(3-((3,5-bis(methoxy)fenil]amino)quinoxalin-2-il)-5-bromo-2-(methoxy)bencenosulfonamida
758		N-(3-((3,5-bis(methoxy)fenil]amino)quinoxalin-2-il)-4-fluoro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida
759		N-(3-((3-fluoro-5-(methoxy)fenil]amino)quinoxalin-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida

Compuesto No.	Estructura	Denominación
760		N-(3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-3-fluoro-4-metilbencenosulfonamida
761		N-(3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-3-cloro-4-metilbencenosulfonamida
762		N-(3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-2,5-dimetiltiofeno-3-sulfonamida
763		N-(3-[[3-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida
764		N-(3-[[2-cloro-5-hidroxifenil]amino]quinoxalin-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida
765		N-(3-[[3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil)fenil)-4-metil-3-(metoxi)benzamid a

Compuesto No.	Estructura	Denominación
766		N-(3-{{3,5-bis(metoxi)fenil}amino}quinoxalin-2-il)-1-fenilmetanosulfonamida
767		N-(3-{{3-(metoxi)-5-nitrofenil}amino}quinoxalin-2-il)-3-nitrobenzenosulfonamida
768		N-(3-{{3,5-bis(metoxi)fenil}amino}quinoxalin-2-il)-1-(3-clorofenil)metanosulfonamida
769		N-(3-{{3,5-bis(metoxi)fenil}amino}quinoxalin-2-il)-4,5-diclorotiofeno-2-sulfonamida
770		N-(3-{{3,5-bis(metoxi)fenil}amino}quinoxalin-2-il)-5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida
771		N-(3-{{3,5-bis(metoxi)fenil}amino}quinoxalin-2-il)-3,5-bis(trifluorometil)benzenosulfonamida

## Administración general

5 En un aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de PI3K de acuerdo con la invención y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. En ciertas otras realizaciones específicas, la administración puede ser específicamente por la vía oral. La administración de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede llevarse a cabo a través de cualquiera de los modos aceptados de administración o agentes que sirven para utilidades similares. Así, la administración puede ser, por ejemplo, por vía oral, nasal, parenteral (intravenosa, intramuscular, o subcutánea), tópica, transdérmica, intravaginal, intravesical, intracisternal, o rectal, en forma de polvo sólido, semi-sólido, liofilizado, o formas de dosificación líquidas, tal como por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de gelatina elástica blandas y duras, polvos, soluciones, suspensiones, o aerosoles, o similares, específicamente en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración simple de dosis precisas.

15 Las composiciones incluirán un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de la invención como el / un agente activo, y, además, pueden incluir vehículos y adyuvantes, etc.

20 Los adyuvantes incluyen agentes conservantes, humectantes, de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, perfumantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, azúcares por ejemplo, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser provocada por el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Si se desea, una composición farmacéutica de la invención también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares tal como agentes humectantes o emulsificantes, agentes reguladores del pH, antioxidantes, y similares, tal como, por ejemplo, ácido cítrico, monolaurato, oleato de trietanolamina, hidroxitolueno butilado, etc.

25 La elección de la formulación depende de varios factores tal como el modo de administración del fármaco (por ejemplo, para la administración oral, las formulaciones en forma de comprimidos, píldoras o cápsulas) y la biodisponibilidad de la sustancia farmacológica. Recientemente, las formulaciones farmacéuticas han sido desarrolladas especialmente para fármacos que muestran pobre biodisponibilidad basado en el principio de que la biodisponibilidad puede ser aumentada aumentando el área superficial, es decir, la disminución del tamaño de partícula. Por ejemplo, la Patente Estadounidense No. 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el intervalo de tamaño de 10 a 1.000 nm en las que el material activo está soportado sobre una matriz reticulada de macromoléculas. La Patente Estadounidense No. 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que la sustancia farmacológica se pulveriza en nanopartículas (tamaño medio de partícula de 400 nm) en presencia de un modificador de superficie y luego se dispersa en un medio líquido para dar una formulación farmacéutica que exhibe una biodisponibilidad notablemente alta.

35 Las composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender soluciones acuosa o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, dispersiones, suspensiones o emulsiones, polvos estériles para su reconstitución en soluciones inyectables o dispersiones estériles. Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados, diluyentes, disolventes o portadores incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tal como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tal Como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal de como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

40 Una vía específica de administración es la oral, utilizando un régimen de dosificación diaria conveniente que puede ser ajustado de acuerdo al grado de severidad del estado- enfermedad que debe ser tratada.

45 Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y granulados. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente inerte habitual (o vehículo) tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico o (a) cargas o extendedores, como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, ácido silícico y, (b) aglutinantes, como por ejemplo, derivados de celulosa, almidón, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y goma de acacia, (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol, (d) agentes disgregantes, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, croscarmelosa de sodio, silicatos complejos, y carbonato de sodio, (e) retardadores de solución, como por ejemplo parafina, (f) aceleradores de absorción, como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes, como por ejemplo, alcohol cetílico, y monoestearato de glicerol, estearato de magnesio y similares (h) adsorbentes, como por ejemplo, caolín y bentonita, y (i) lubricantes, como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, plietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, o mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos, y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tampón.

5 Las formas de dosificación sólidas como se describe más arriba pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas, tal como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. Pueden contener agentes de apaciguamiento, y también pueden ser de tal composición que liberen el compuesto activo o los compuestos en una cierta parte del tracto intestinal de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones embebidas que pueden usarse son sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

10 Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires farmacéuticamente aceptables. Tales formas de dosificación son preparadas, por ejemplo, por la disolución, dispersión, etc., de un compuesto de la invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico o solvato del mismo, y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares; agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida; aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerol, alcohol de tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán; o mezclas de estas sustancias, y similares, para formar de este modo una solución o suspensión.

15 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes de isostearilo etoxilado, ésteres de sorbitán y polioxietileno sorbitol, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

20 Las composiciones para administración rectal son, por ejemplo, supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con por ejemplo excipientes no irritantes adecuados o vehículos tal como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero líquidos a temperatura del cuerpo y Por lo tanto, se derriten mientras están en una cavidad corporal adecuada y liberan el componente activo de las mismas.

25 Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, polvos, pulverizaciones, e inhalantes. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo aceptable para uso fisiológico y cualquier conservante, tampón, o propelente que pueda ser necesario. Las formulaciones oftálmicas, ungüentos oculares, polvos, y soluciones también están contempladas dentro del alcance de la presente invención.

30 Los gases comprimidos pueden utilizarse para dispersar un compuesto de la presente invención en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este propósito son nitrógeno, dióxido de carbono, etc.

35 En general, dependiendo del modo pretendido de administración, las composiciones farmacéuticamente aceptables contendrán aproximadamente 1% a aproximadamente 99% en peso de un compuesto/s de la invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico o solvato del mismo, y 99% a 1% en peso de un excipiente farmacéutico adecuado. En un ejemplo, la composición será entre aproximadamente 5% y aproximadamente 75% en peso de un compuesto/s de la invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico o solvato del mismo, siendo el resto excipientes farmacéuticos adecuados.

40 Los procedimientos actuales de preparación de tales formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo véase Remington Pharmaceutical Sciences, 18° edición, (Mack Publishing Company, Easton, PA., 1990). La composición que debe administrarse en todo caso contendrá una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una sal aceptable para uso farmacéutico o solvato del mismo, para el tratamiento de un estado de enfermedad, de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

45 Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente efectiva que variará dependiendo de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, estabilidad metabólica y duración de acción del compuesto, edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, gravedad de los estados de enfermedad particulares, y el huésped sometido a terapia. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un paciente en niveles de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg por día. Para un adulto humano normal con un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos, una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día es un ejemplo. La dosificación específica usada, sin embargo, puede variar. Por ejemplo, la dosificación puede depender de un número de factores incluyendo los requerimientos del paciente, gravedad de la afección a tratar, y actividad farmacológica del compuesto que está siendo utilizada. La determinación de las dosificaciones óptimas para un paciente particular son bien conocidas para aquel con experiencia común en la técnica.

55 Las formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de Fórmula I se describen a continuación en los Ejemplos de Composiciones Farmacéuticas

## UTILIDAD

Ciertos compuestos de esta invención han sido probados utilizando el ensayo descrito en el Ejemplo Biológico 1 y se han determinado como inhibidores de PI3K. Como tal los compuestos de la fórmula I son útiles para tratar enfermedades, en particular cáncer en el que la actividad de PI3K contribuye con la patología y/o sintomatología de la enfermedad. Por ejemplo, el cáncer en el que la actividad de PI3K contribuye con su patología y/o sintomatología incluye cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, carcinoma gástrico, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, carcinoma de próstata y carcinoma de tiroides, similar.

Los ensayos in vitro apropiados para medir la actividad de PI3K y la inhibición de la misma mediante compuestos son conocidos. Típicamente, el ensayo medirá el consumo de ATP inducido por PI3K. Para más detalles de un ensayo in vitro para medir la actividad PI3K véanse los Ejemplos Biológicos, Ejemplo 1 infra. La actividad celular se puede determinar utilizando ensayos como se describe en los Ejemplos Biológicos 2, 3, y 4 infra. Los modelos in vivo adecuados de cáncer son conocidos por las personas con experiencia ordinaria en la técnica. Para detalles adicionales de ensayos in vivo véanse los Ejemplos Biológicos 5-10, infra. Siguiendo los ejemplos descritos en la presente memoria, así como los que se describen en la técnica, una persona con experiencia ordinaria en la técnica puede determinar la actividad inhibidora de un compuesto de la presente invención.

#### PREPARACIONES DE LOS INTERMEDIARIOS Y COMPUESTOS DE LA INVENCION

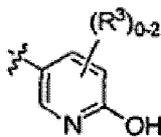
Los compuestos de la presente invención se pueden fabricar mediante los procedimientos sintéticos descritos a continuación. Los reactivos y materiales de partida utilizados para preparar estos compuestos están disponibles en proveedores comerciales tal como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), O Bachem (Torrance, Calif.), o son preparados mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia siguiendo los procedimientos establecidos en las referencias tal como Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley y Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-S y Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley y Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley y Sons, 4<sup>o</sup> Edición) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Estos Esquemas son meramente ilustrativos de algunos procedimientos mediante los cuales se pueden sintetizar los compuestos de la presente invención, y se pueden hacer diversas modificaciones a estos esquemas y serán sugeridas por un experto en la técnica que se haya referido a esta descripción. Los materiales de partida y los productos intermedios de la reacción pueden aislarse y purificarse si se desea utilizando técnicas convencionales, incluyendo pero sin limitarse a filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales pueden ser caracterizados utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones que se describen en la presente memoria se producen a presión atmosférica y en un intervalo de temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente -50 °C, más específicamente de aproximadamente 0 °C. a aproximadamente 125 °C y más específicamente a temperatura ambiente, por ejemplo, alrededor de 20 °C. A menos que se establezca lo contrario (como en el caso de una hidrogenación), todas las reacciones se llevan a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno.

Los profármacos pueden prepararse mediante técnicas conocidas para un experto en la técnica. Estas técnicas generalmente modifican grupos funcionales apropiados en un compuesto dado. Estos grupos funcionales modificados regeneran grupos funcionales originales mediante manipulación rutinaria o in vivo. Las amidas y ésteres de los compuestos de la presente invención pueden ser preparados de acuerdo a procedimientos convencionales. Un debate detallado de profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series, y in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

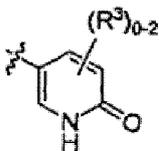
Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden tener átomos de carbono asimétricos o átomos de nitrógeno cuaternizados en su estructura. Los compuestos de fórmula I que puede ser preparados a través de las síntesis descritas en la presente memoria pueden existir como estereoisómeros individuales, racematos, y como mezclas de enantiómeros y diastereoisómeros. Los compuestos también pueden existir como isómeros geométricos. Todos estos estereoisómeros individuales, racematos y mezclas de los mismos; y los isómeros geométricos son destinados a estar dentro del alcance de la presente invención. Algunos de los compuestos de la invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, donde una cetona o aldehído está presente, la molécula puede existir en forma de enol; cuando una amida está presente, la molécula puede existir como ácido imídico; y cuando una enamina está presente, la molécula puede existir como una imina. Todos estos tautómeros están dentro del alcance de la invención.

Para el Compuesto de fórmula I descrito en la presente memoria, B puede ser 2-hidroxi-piridinilo, también descrito como su estructura:



14.

Tanto 2-hidroxi-piridinilo como la estructura 14 anterior incluyen, y son equivalentes a, piridin-2(1H)-ona y su estructura 15:



15.

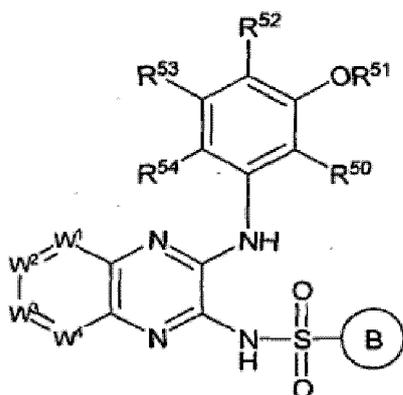
- 5 Independientemente de la estructura o que terminología se utiliza, cada tautómero de los compuestos de la Invención está incluido dentro del alcance de la invención.

También se describen en la presente memoria derivados de N-óxido y derivados protegidos de los compuestos de Fórmula I. por ejemplo, cuando los compuestos de fórmula I contienen un átomo de nitrógeno oxidable, el átomo de nitrógeno se puede convertir en un N-óxido mediante procedimientos bien conocido en la técnica. Cuando los compuestos de Fórmula I contienen grupos tal como hidroxilo, carboxi, tiol o cualquier grupo que contiene un átomo/s de nitrógeno, estos grupos se pueden proteger con un adecuado "grupo protector" o "grupo de protección". Una lista completa de los grupos protectores adecuados se puede encontrar en T. W. Greene, Protective Grupos in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1991. Los derivados protegidos de los compuestos de Fórmula I pueden prepararse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

15 Los procedimientos para la preparación y / o separación y aislamiento de estereoisómeros individuales a partir de mezclas racémicas o mezclas no racémicas de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los isómeros ópticamente activos (R) - y (S) – pueden prepararse utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o pueden resolverse utilizando técnicas convencionales. Los enantiómeros (isómeros R y S) se pueden resolver mediante procedimientos conocidos por aquel con experiencia común en la técnica, por ejemplo por: formación de complejos de sales diastereoisoméricas o que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización; a través de la formación de derivados diastereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización, reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo oxidación enzimática o reducción, seguido por la separación de enantiómeros no modificados y modificados; o cromatografía de líquido o gas-líquido o en un entorno quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que donde un enantiómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación que se describen más arriba, un paso adicional puede ser necesario para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, el enantiómero específico se puede sintetizar mediante síntesis asimétrica utilizando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes o mediante la conversión del enantiómero en el otro por transformación asimétrica. Para una mezcla de enantiómeros, enriquecida en un enantiómero particular, el enantiómero principal componente puede ser aún más enriquecido (con pérdida concomitante en el rendimiento) por recristalización.

Además, pueden existir los compuestos de la presente invención en formas no solvatadas así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tal como agua, etanol, y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la presente invención.

35 En los Compuestos de Fórmula I

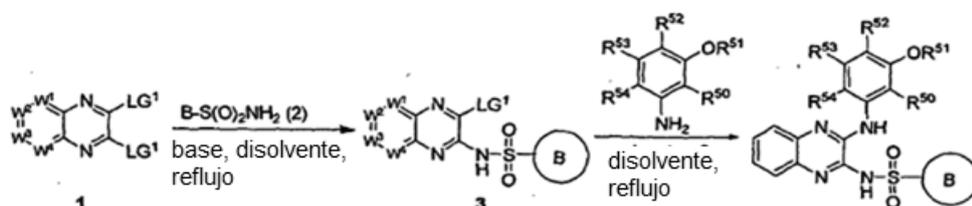


el hidrógeno en el grupo  $-NHS(O)_2-$  es altamente ácido. Por lo tanto, los compuestos intermediarios que conducen a los compuestos de la fórmula I, así como los mismos compuestos de fórmula I, pueden ser recuperados como moléculas no cargadas o zwitteriónicas, o sales catiónicas tal como sodio o potasio, dependiendo de las sustituciones en el anillo B y las condiciones de reacción. En los ejemplos que siguen, a menos que se especifique lo contrario, se supuso que la forma final del compuesto era la molécula no cargada en ausencia de técnicas analíticas que hubieran determinado lo contrario.

Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse utilizando procedimientos conocidos por aquel con experiencia común en la técnica. Específicamente, la fusión de reactivos apropiados a 180 °C en presencia de una base tal como  $K_2CO_3$  y cobre metálico es conocida por proporcionar intermediarios de Fórmula 1 (véase S. H. Dandegaonker y C. K. Mesta, J. Med. Chem. 1965, 8, 884).

Alternativamente, el intermediario de fórmula 3 puede prepararse de acuerdo al siguiente Esquema donde cada LG es un grupo saliente (específicamente, halo, más específicamente, cloro) y todos los otros grupos son como se define en La Descripción detallada de la invención.

Esquema 1



En el Esquema 1, un intermediario de fórmula 3 puede prepararse calentando brevemente 2,3-dicloroquinoxalina comercialmente disponible y un intermediario de de fórmula 2 (que está disponible comercialmente o ser preparado por un experto con experiencia común en la técnica), una base tal como  $K_2CO_3$ , en un disolvente, tal como DMF o DMSO. Una vez completada (aproximadamente 2 horas), la mezcla de la reacción después se vierte en agua y seguido por HCl 2 N. El Producto se extrae a continuación en un disolvente tal de como acetato de etilo y se lava con agua y salmuera. Las capas orgánicas se combinan y se secan sobre un agente de secado tal como sulfato de sodio, se filtra, y se concentra bajo vacío.

El intermediario de fórmula 3 después es tratado con un intermediario de fórmula 4 en un disolvente tal como DMF o p-xileno a temperatura de reflujo. Con la finalización de la reacción (aproximadamente 16 horas o menos), se permite que la reacción se enfríe, se extrae en DCM, se lava con 2 N HCl y salmuera, se seca sobre un agente de secado tal como sulfato de sodio o sulfato de magnesio, se filtra y se concentra para dar un compuesto de Fórmula I.

Alternativamente, otros procedimientos para preparar derivados de quinoxalina son conocidos por una persona con experiencia en la técnica e incluyen, pero no se limitan a S. V. Litvinenko, V. I. Savich, D. D. Bobrovnik, Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl), 1994, 30, 340 y W. C. Lumma, R. D. Hartman, J. Med. Chem. 1981, 24, 93.

Los siguientes compuestos se prepararon de una forma similar a aquella que se describe más arriba.

Ejemplo 1: N-(3-{[2,5-bis(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)-3-nitrobenenosulfonamida.

Ejemplo 2: N-(3-{[2,5-bis(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)-4-clorobencenosulfonamida.

Ejemplo 3: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-nitrobenenosulfonamida.

Ejemplo 4: 4-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)benzenosulfonamida.

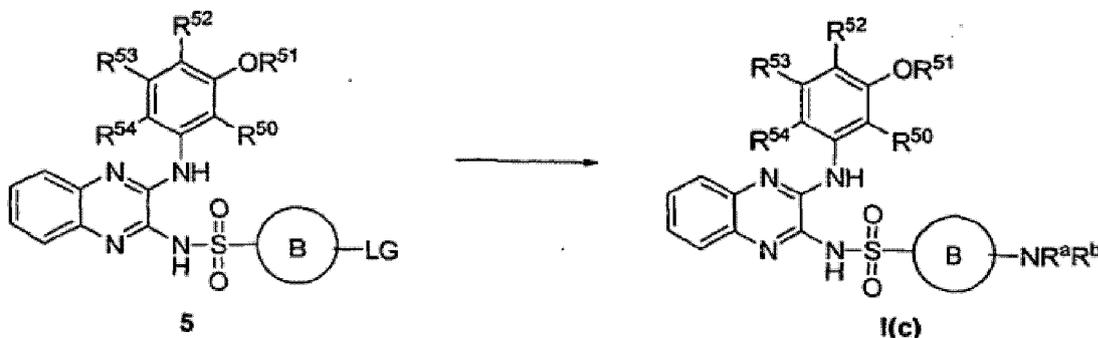
Ejemplo 5: 4-cloro-N-(3-(2,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida,  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,18 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,40-8,60 (m, 3H), 7,98 (t, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H); MS (EI) m/z para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ : 482,1 (MH $^+$ ).

5 Ejemplo 6: N-(3-(2,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)-3-nitrobenzenosulfonamida.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,68 (br s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,62 (dd, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 3,78 (s, 6H); MS (EI) m/z para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ : 471,1 (MH $^+$ ).

10 Ejemplo 7: N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-4-metilfenil)-2-(dimetilamino)acetamida.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,0 (br s, 1H), 10,6 (s, 1H), 10,0 (br s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,16 (m, 3H), 6,01 (dd, 1H); MS (EI) m/z para  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$ : 555 (MH $^+$ ).

Los Compuestos de Fórmula I donde B es fenilo sustituido con  $\text{R}^{3a}$  donde  $\text{R}^{3a}$  es alquilamino o dialquilamino o B es heteroarilo sustituido con  $\text{R}^3$  donde  $\text{R}^3$  es amino, alquilamino, o dialquilamino, y todos los otros grupos son como se define en el Compendio de la Invención pueden prepararse de acuerdo al Esquema 2.

Esquema 2



15 LG es un grupo saliente tal como cloro. 5 se hace reaccionar con  $\text{NHR}^a\text{R}^b$  o HO-alquileo  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-NHR}^a\text{R}^b$  donde  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  son independientemente hidrógeno o alquilo. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base, tal como  $\text{KHCO}_3$ , en un disolvente tal como DMF.

20 Los Compuestos de Fórmula I donde B es fenilo sustituido con  $\text{R}^{3a}$  donde  $\text{R}^{3a}$  es aminoalquiloxi, alquilaminoalquiloxi, o dialquilaminoalquiloxi o B es heteroarilo sustituido con  $\text{R}^3$  donde  $\text{R}^3$  es aminoalquiloxi, alquilaminoalquiloxi, o dialquilaminoalquiloxi, y todos los otros grupos son como se define en el Compendio de la Invención pueden prepararse de acuerdo al Esquema 3.

Esquema 3

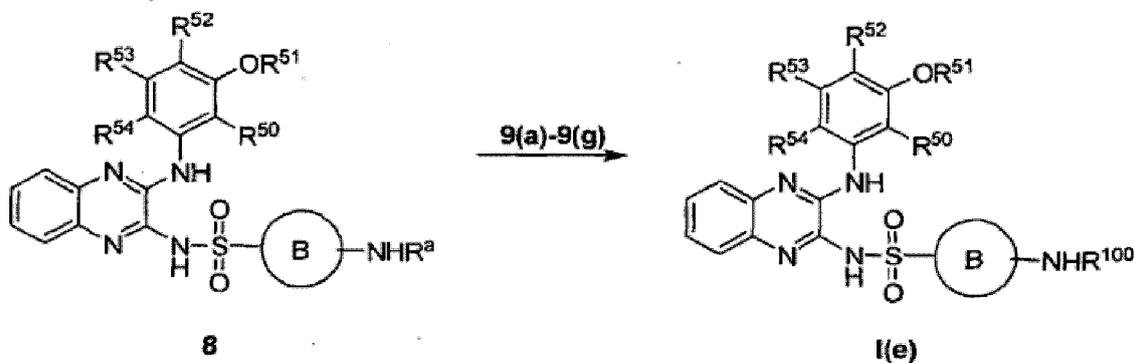


25 La reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como NaH en un disolvente tal como DMF.  
Los Compuestos de Fórmula I donde B es fenilo sustituido con  $\text{R}^{3a}$  o B es heteroarilo sustituido con  $\text{R}^3$  donde  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^3$  son

- i.  $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{-alquileo C}_1\text{-C}_6\text{-N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$  donde  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^{7a}$ , y  $\text{R}^{7b}$  son como se define en el Compendio de la Invención;
- 30 ii.  $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{9a}$  donde  $\text{R}^9$  es como se define en el Compendio de la Invención;
- iii.  $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11a}\text{R}^{11b}$  donde  $\text{R}^{11a}$ ,  $\text{R}^{11a}$ , y  $\text{R}^{11b}$  son como se define en el Compendio de la Invención;
- iv.  $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13a}$  donde  $\text{R}^{13}$  y  $\text{R}^{13a}$  son como se define en el Compendio de la Invención;

- v.  $-N(R^{18})C(O)$ -alquileo  $C_1-C_6-N(R^{18b})C(O)R^{18a}$  donde  $R^{18}$ ,  $R^{18a}$ , y  $R^{18b}$  son como se define en el Compendio de la Invención;
- vi.  $-N(R^{20})C(O)$ -alquileo  $C_1-C_6-C(O)R^{20a}$  donde  $R^{20}$  y  $R^{20a}$  como se define en el Compendio de la Invención;
- 5 vii.  $-NR^{21}S(O)_2R$ -alquileo  $C_1-C_6-N(R^{21b})R^{21a}$  donde  $R^{21}$ ,  $R^{21a}$ , y  $R^{21b}$  son como se define en el Compendio de la Invención;
- viii.  $-N(R^{22})C(O)$ -alquileo  $C_0-C_6-N(R^{22b})-N(R^{22c})(R^{22a})$ , donde  $R^{22}$ ,  $R^{22a}$  y  $R^{22b}$  son como se define en el Compendio de la Invención;
- ix.  $-NR^{24}C(O)$ -alquileo  $C_1-C_6-OR^{24a}$  donde  $R^{24}$  y  $R^{24a}$  son como se define en el Compendio de la Invención;
- 10 y donde el alquileo en  $R^3$  y  $R^{3a}$  son independientemente opcionalmente sustituidos como se describe en el Compendio de la Invención pueden prepararse de acuerdo al Esquema 4 haciéndose reaccionar con un intermediario de fórmula 9(a), 9(b), 9(c), 9(d), 9(e), 9(f), o 9(g):
- 9(a)  $HOC(O)$ -alquileo  $C_1-C_6-N(R^{7a})(R^{7b})$  donde  $R^a$  es  $R^{7a}$  o un grupo N-protector, tal como Boc o Fmoc;
- 15 9(b)  $HOC(O)R^{9a}$ ;
- 9(c)  $HOC(O)NR^{11a}R^{11b}$ ;
- 9(d)  $HOC(O)OR^{13a}$ ;
- 9(e)  $HOC(O)$ -alquileo  $C_1-C_6-N(R^{18b})C(O)R^{18a}$ ;
- 9(f)  $HOC(O)$ -alquileo  $C_1-C_6-C(O)R^{20a}$ ;
- 20 9(g)  $LG-S(O)_2R$ -alquileo  $C_1-C_6-N(R^{21b})R^a$  donde  $R^a$  es  $R^{21a}$  o un grupo N-protector, tal como Boc o Fmoc.

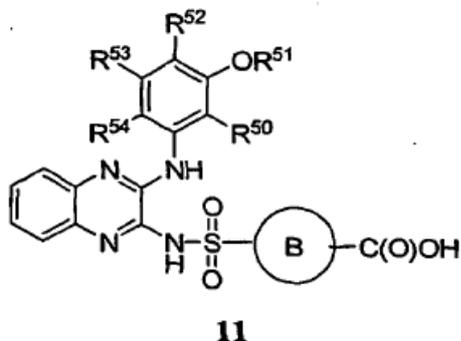
Esquema 4



- $R^{100}$  en el Esquema 4 es  $-C(O)R^{9a}$ ,  $-C(O)NR^{11b}R^{11b}$ ,  $-C(O)OR^{13a}$ ,  $-C(O)$ -alquileo  $C_1-C_6-N(R^{18b})C(O)R^{18a}$ ,  $-C(O)$ -alquileo  $C_1-C_6-C(O)R^{20a}$ , o  $-S(O)_2R$ -alquileo  $C_1-C_6-N(R^{21b})R^a$ . La reacción se lleva a cabo en condiciones estándar de acoplamiento a amida conocidas para aquel con experiencia común en la técnica. En particular, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento tal como HATU, una base tal como DIEA, y en un disolvente tal como DMF. Cuando corresponda, el grupo N-protector después se elimina utilizando procedimientos conocidos para aquel con experiencia común en la técnica, tal como el tratamiento con ácido donde PG es Boc.
- 25 Procediendo como se describe para el Esquema 4, los compuestos de la invención donde B es fenilo sustituido con  $R^{3a}$  o B es heteroarilo sustituido con  $R^3$  donde  $R^{3a}$  y  $R^3$  son
- a)  $-C(O)NR^8R^{8a}$ ;
- b)  $-C(O)N(R^{10})$ -alquileo  $C_1-C_6-N(R^{10a})R^{10b}$ ;
- c)  $-C(O)R^{12}$  donde  $R^{12}$  es un heterocicloalquilo N-sustituido;
- 35 d)  $-C(O)N(R^{14})N(R^{14a})(R^{14b})$ ;
- e)  $-C(O)N(R^{16})$ -alquileo  $C_1-C_6-C(O)OR^{16a}$ , o

f)  $-C(O)N(R^{19})$ -alquileo  $C_1-C_6-C(O)R^{19a}$ ; o

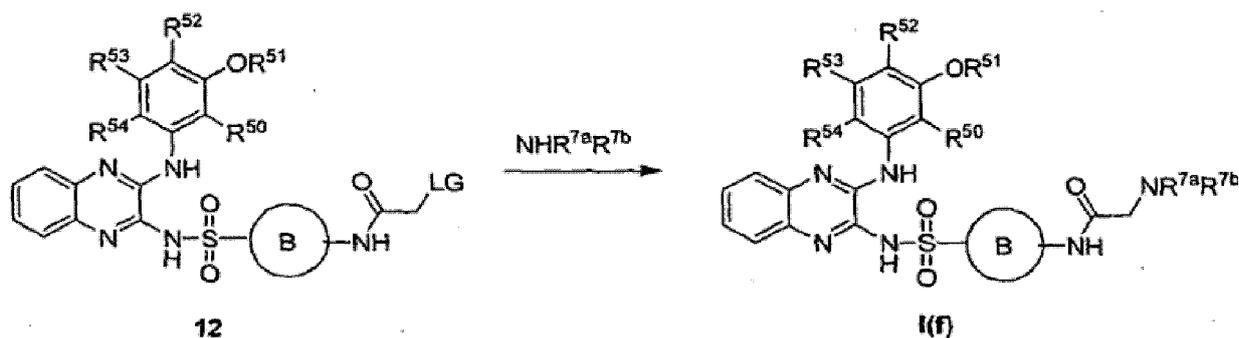
pueden prepararse intercambiando los materiales de partida según sea necesario. En particular, el intermediario de fórmula 11:



5 se utiliza en vez de 8.

Los Compuestos de Fórmula I donde B es fenilo sustituido con  $R^{3a}$  o B es heteroarilo sustituido con  $R^3$  donde  $R^{3a}$  y  $R^3$  son  $-NHC(O)CH_2NR^{7a}R^{7b}$  donde  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  son como se define en el Compendio de la Invención pueden prepararse de acuerdo al Esquema 5.

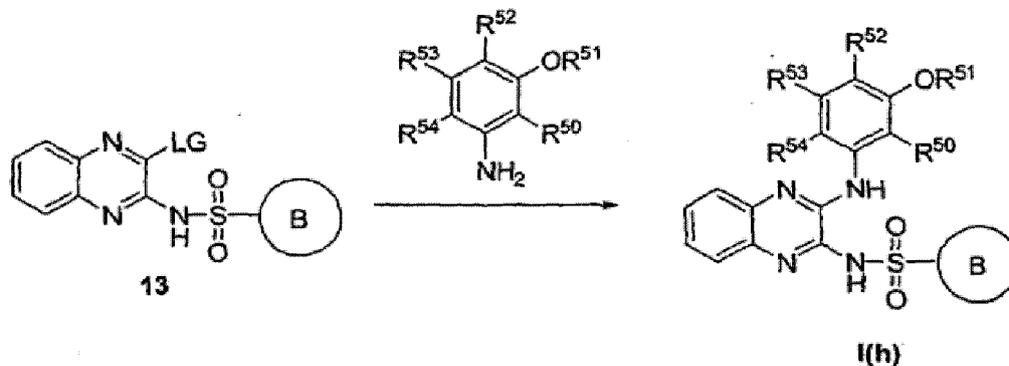
Esquema 5



10 LG es un grupo saliente tal como bromo o cloro. 12 se hace reaccionar con  $NH(R^{7b})R^{7a}$  en presencia de una base, tal como DIEA, en un disolvente tal como ACN.

Los Compuestos de Fórmula I pueden prepararse de acuerdo al Esquema 6.

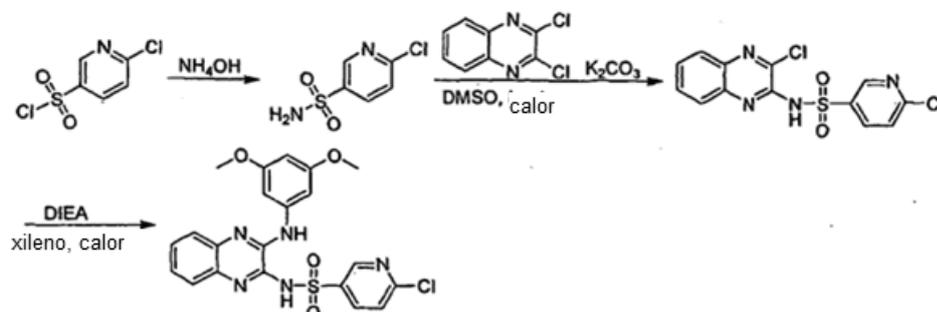
Esquema 6



15 LG en el Esquema 6 es un grupo saliente tal como cloro. La reacción puede llevarse a cabo por irradiación en un disolvente tal como DMA. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de ácido acético en un disolvente tal como DMA y por calentamiento.

Ejemplo 8

## 6-cloro-N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)piridina-3-sulfonamida



6-cloropiridina-3-sulfonamida. Cloruro de 6-cloropiridina-3-sulfonilo (4,1 g, 19,3 mmol) se agitó en hidróxido de amonio (30 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc (150 ml) y se filtró cualquier material insoluble. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y se separaron las fases. La fase acuosa además se extrajo con EtOAc (1 x 15 ml). Las extracciones con EtOAc combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (1 x 50 ml) y NaCl saturado (1 x 50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío para dar 6-cloropiridina-3-sulfonamida (2,58 g, 69%). MS (EI) m/z para C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 190,9 (MH<sup>-</sup>).

## 6-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)piridina-3-sulfonamida.

2,3-dicloroquinoxalina (1,09 g, 5,48 mmol), 6-cloropiridina-3-sulfonamida (1,05 g, 5,45 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (753 mg, 5,45 mmol) y DMSO seco (30 ml) se combinaron y se calentaron hasta 150 °C con agitación enérgica durante 3-4 horas. Se permitió que la mezcla de la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, después se vertió en AcOH al 1% en agua con hielo (300 ml) con agitación enérgica. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con H<sub>2</sub>O y se secaron bajo vacío elevado para dar 6-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)piridina-3-sulfonamida (1,87g, 96%). MS (EI) m/z para C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 354,99 (MH<sup>+</sup>).

## 6-cloro-N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)piridina-3-sulfonamida.

6-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)piridina-3-sulfonamida (775 mg, 2,2 mmol), 3,5-dimetoxianilina (355 mg, 2,3 mmol) y tolueno (12 ml) se combinaron y se calentaron hasta 125 °C con agitación durante toda la noche. Se permitió que la reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con Et<sub>2</sub>O con agitación enérgica. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con Et<sub>2</sub>O y se secaron para dar 6-cloro-N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)piridina-3-sulfonamida (920 mg, 89%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,20 (br s, 1H), 9,12 (d, 1H), 9,01 (br s, 1H), 8,53 (dd, 1H), 7,91 (br d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,40 (m, 4H), 6,26 (m, 1H), 3,78 (s, 6H). MS (EI) m/z para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 472,0 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 9

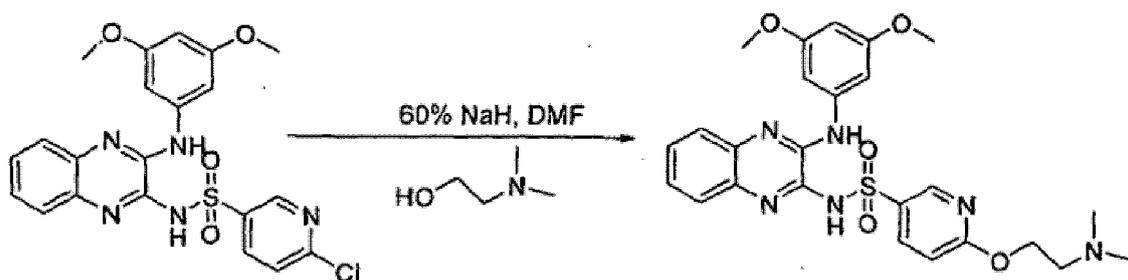
## N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)-6-(2-(dimetilamino)-etilamino)piridina-3-sulfonamida

6-cloro-N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)-piridina-3-sulfonamida (100 mg, 0,21 mmol), preparada utilizando procedimientos similares a aquellos utilizados en el Ejemplo 8, KHCO<sub>3</sub> (40 mg, 0,40 mmol), N,N-dimetiletano-1,2-diamina (225 µl, 2,0 mmol) y DMF seco (1,0 ml) se combinaron y se calentaron hasta 130 °C con agitación, durante toda la noche. La mezcla de la reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para dar N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il)-6-(2-(dimetilamino)etilamino)piridina-3-sulfonamida (21,0 mg, 19%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,76 (br s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,47 (d, 1H), 6,12 (m, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,35 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,74 (s, 6H). MS (EI) m/z para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S: 524,1 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 10: N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)-6-(dimetilamino)piridina-3-sulfonamida se preparó utilizando procedimientos similares a aquellos utilizados en el Ejemplo 9. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,00 (br s, 1H), 8,92 (br s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,38 (br s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,33 (m, 4H), 6,70 (d, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,77 (s, 6H), 3,08 (s, 6H). MS (EI) m/z para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 481,1 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 11

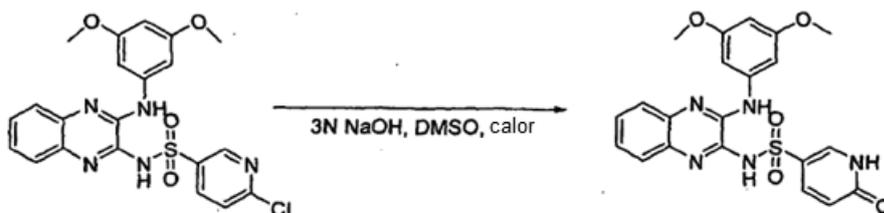
## N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)-6-(2-(dimetilamino)-etoxi)piridina-3-sulfonamida



5 N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)piridina-3-sulfonamida (100 mg, 0,21 mmol), preparada utilizando procedimientos similares a aquellos que se describen más arriba en el Ejemplo 1, 2-(dimetilamino)etanol (50  $\mu$ l, 0,50 mmol) y DMF seco se combinaron y se añadió NaH al 60% en aceite (80 mg, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de la reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para dar N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridina-3-sulfonamida (23 mg, 21%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,78 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,38 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,14 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,12 (m, 1H), 4,56 (m, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,43 (m, 2H), 2,77 (s, 6H). MS (EI) m/z para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ : 525,1 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 10 Ejemplo 12

N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-sulfonamida

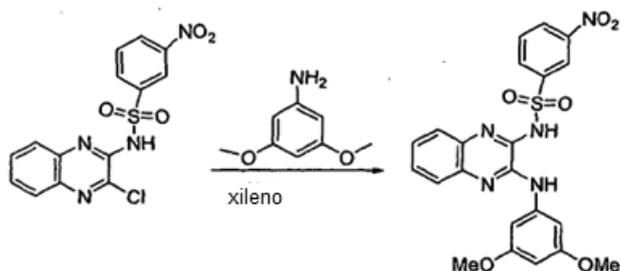


15 N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)piridina-3-sulfonamida (220 mg, 0:47 mmol), preparada utilizando procedimientos similares a aquellos que se describen más arriba en el Ejemplo 8, DMSO (5 ml), y NaOH 3N (5 ml) se combinaron y se calentaron hasta 100  $^{\circ}\text{C}$  durante toda la noche con agitación. Con el enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  y el pH se ajustó hasta 7,0 con HCl 1N. El sólido resultante se filtró, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , y se secó con aire. El sólido después se sometió a sonicación EtOAc, se filtró, se lavó con EtOAc, y se secó bajo vacío elevado para dar  
20 N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-sulfonamida (190 mg, 90%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,23 (br s, 1H), 12,10 (br s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,37 (m, 4H), 6,43 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,77 (s, 6H). MS (EI) m/z para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ : 454,0 ( $\text{MH}^+$ ).

25 Ejemplo 13: N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-sulfonamida. El compuesto del título se preparó se acuerdo al Ejemplo 12 anterior.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,22 (br s, 1H), 12,10 (br s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,40 (m, 3H) 6,69 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 3,81 (s, 3H). MS (EI) m/z para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$ : 456,0 ( $\text{MH}^+$ )

#### Ejemplo 14

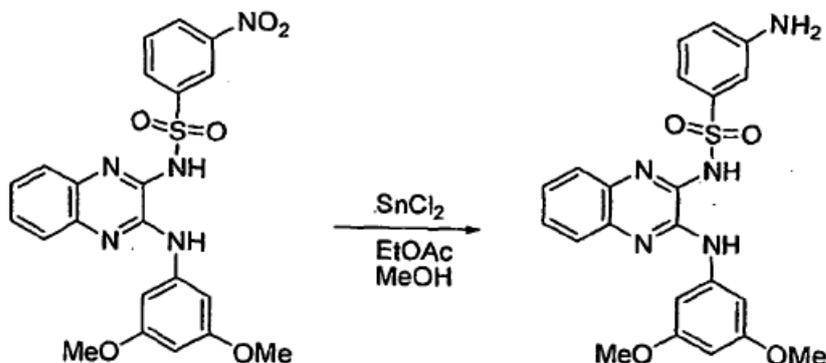
3-amino-N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida.



30 N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida. Un matraz se cargó con N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida (5 g, 13,7 mmol), preparada utilizando procedimientos similares a aquellos en el Ejemplo 1, 3,5-dimetoxianilina (4,2 g, 27,4 mmol), y 80 ml de xileno. La mezcla de la reacción se

agitó bajo una atmósfera de  $N_2$  a  $150\text{ }^\circ\text{C}$  durante 3 horas, después de cuyo tiempo, se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio, y 10 ml de diclorometano y se añadieron 50 ml de metanol. La suspensión se calentó hasta reflujo y se filtró mientras estaba caliente, dando como resultado 4,6 g (69,7 %) de N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)-3-nitrobenzenosulfonamida MS (EI) m/z para  $C_{22}H_{19}N_5O_6S$ : 482,2 ( $MH^+$ ).

5 Ejemplo 15 amino-N-(3(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida



Un matraz se cargó con N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)-3-nitro-benzenosulfonamida (3,4g, 7,06 mmol), preparada utilizando procedimientos similares a aquellos en el Ejemplo 14, solvato de cloruro de estaño (6,4 g, 28,2 mmol), y 30 ml de DMA. Se añadieron unas pocas gotas de agua y la mezcla de la reacción se agitó a  $80\text{ }^\circ\text{C}$  durante 3 horas, después de cuyo tiempo, se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio, y se añadieron 50 ml de agua y 10 ml de metanol. La suspensión se filtró, y el filtrado se lavó con MeOH, agua, y dietil éter (20 ml de cada uno), dando como resultado 3,25 g de 3-amino-N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  12,2 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,90 (br s, 1H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,3-7,4 (m, 4H), 7,2 (m, 3H), 6,74 (m, 1H), 6,24 (m, 1H), 5,56 (br s, 2H), 3,76 (s, 6H). MS (EI) m/z para  $C_{22}H_{21}N_5O_4S$ : 452,0 ( $MH^+$ ).

15 Los siguientes compuestos se fabricaron utilizando procedimientos similares a aquellos utilizados en el Ejemplo 15.

Ejemplo 16: Procediendo como más arriba, se preparó 3-amino-N-(3-(2,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  12,4 (br s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,24 (q, 2H), 7,14 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 5,6 (br s, 2H), 3,78 (d, 6H). MS (EI) m/z para  $C_{22}H_{21}N_5O_4S$ : 452,3 ( $MH^+$ ).

20 Ejemplo 17: Procediendo como más arriba, se preparó 3-amino-N-(3-(2-cloro-5-hidroxifenilamino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{20}H_{16}ClN_5O_3S$  1,0 x  $C_2H_1O_2F_3$ : 442,2, 444,2 ( $MH^+$ ).

25 Ejemplo 18: Procediendo como más arriba, se preparó 3-amino-N-(3-(6-metoxiquinolin-8-ilamino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{24}H_{20}N_6O_3S$ : 473,0 ( $MH^+$ ).

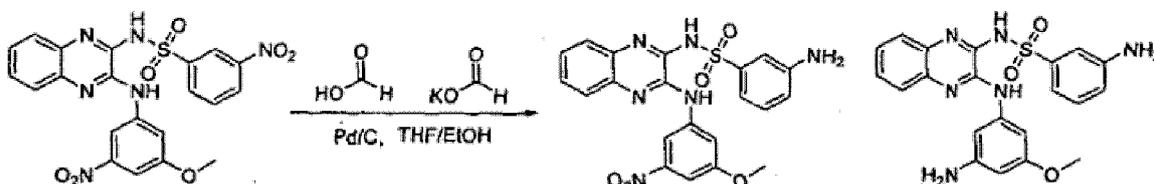
Ejemplo 19: 3-amino-N-(3-(3-fluoro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{21}H_{18}FN_5O_3S$ : 439,99 ( $MH^+$ ).

Ejemplo 20: 3-amino-N-(3-(2-cloro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{21}H_{18}ClN_5O_3S$ : 457,02 ( $MH^+$ ).

30 Ejemplo 21: 3-amino-N-(3-(5-metoxi-2-metil-fenilamino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{22}H_{21}N_5O_3S$ : 436,32 ( $MH^+$ ).

Ejemplo 22a y Ejemplo 22b

3-amino-N-(3-(3-metoxi-5-nitro-fenilamino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida y  
3-amino-N-(3-(3-amino-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida

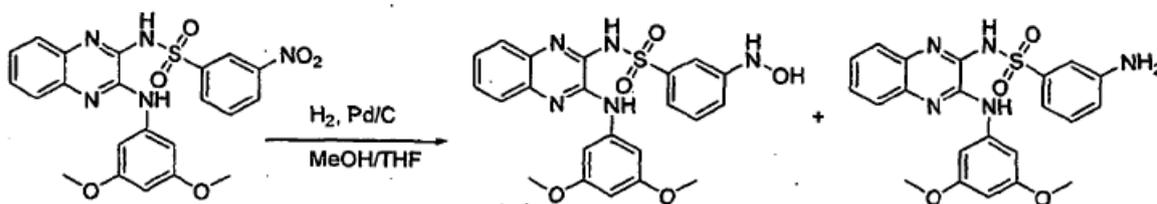


35

A una mezcla de N-(3-([3-(metiloxi)-5-nitrofenil]amino)quinoxalin-2-il)-3-nitrobenzenosulfonamida (400 mg), THF (2 ml) y EtOH (2 ml) se añadió ácido fórmico (938  $\mu$ l), formato de potasio (203 mg). Después de que la mezcla se enjuagó con  $N_2$ , se añadió Pd/C 10% en peso (50 mg). La mezcla resultante se calentó a 60  $^{\circ}C$  con agitación. El análisis LC/MS indicó que la mezcla de la reacción contenía el compuesto de di-amino completo reducido como producto principal y el compuesto de mono-amino parcialmente reducido como producto menor. Una porción de la mezcla cruda se purificó por HPLC para dar los dos productos. Producto A: 3-amino-N-(3-(3-metoxi-5-nitro-fenilamino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  12,2 (br s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 3H), 7,24-7,16 (m, 3H), 6,75 (d, 1H), 5,57 (br s, 2H), 3,90 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{21}H_{18}N_6O_5S$ : 467,00 (MH $^+$ ). Producto B: 3-amino-N-(3-(3-amino-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  12,0 (br s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,74 (br s, 2H), 5,91 (s, 1H), 5,56 (br s, 3H), 3,69 (s, 3H). MS (EI) para  $C_{21}H_{20}N_6O_3S$ : 437,2 (MH $^+$ ).

Ejemplo 23a y Ejemplo 23b

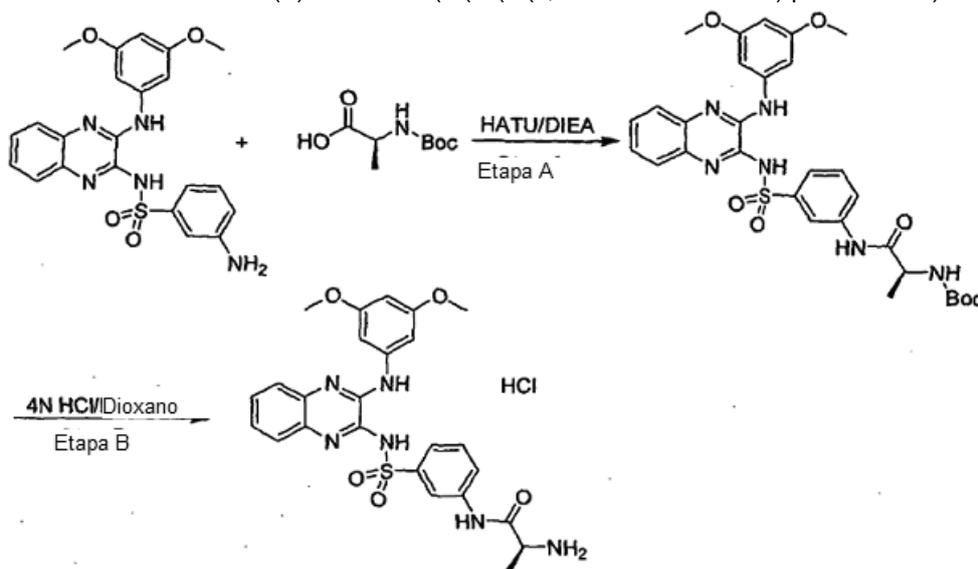
N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-3-(hidroxiamino)-benzenosulfonamida y  
 3-amino-N-(3-([3,5-(dimetoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida



A una solución N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)-3-nitrobenzenosulfonamida (1,3g) en 20 ml de THF y 10 ml de MeOH se añadió Pd/C 10% en peso (100 mg). La mezcla se agitó bajo un balón de  $H_2$  durante toda la noche. Se sacó una porción de la mezcla de la reacción y se filtró, después se purificó por HPLC para obtener dos productos. Producto A: N-(3-([3,5-bis(metiloxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)-3-(hidroxiamino)benzenosulfonamida. MS (EI) para  $C_{22}H_{21}N_5O_5S$ : 468,1 (MH $^+$ ). Producto B: 3-amino-N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  12,2 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,90 (br s, 1H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,3-7,4 (m, 4H), 7,2 (m, 3H), 6,74 (m, 1H), 6,24 (m, 1H), 5,56 (br s, 2H), 3,76 (s, 6H). MS (EI) para  $C_{22}H_{21}N_5O_4S$ : 452,0 (MH $^+$ ).

Ejemplo 24

Hidrocloreto de (S)-2-amino-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)propanamida.



1-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo. 3-amino-N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida (1,1 mmol, 500 mg), preparada utilizando procedimientos similares a aquellos que se describen más arriba en el Ejemplo 15, (L)-Boc-Ala-OH (1,5 mmol, 284 mg), diclorometano (15 ml), DMF (10 ml), DIEA (2 mmol, 330  $\mu$ l), y HATU (2 mmol, 760 mg) se agitaron a

temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla cruda se purificó en columna utilizando 1/1 acetato de etilo/hexanos sobre sílice para dar 160 mg.

5 Ejemplo 25: Hidrocloruro de (S)-2-amino-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)propanamida. HCl 4N en dioxano (10 ml) se añadió a una solución de 1-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamatato de (S)-terc-butilo (160 mg) y DCM (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente decantó y se añadió éter al sólido, se decantó el éter para dar 80 mg de producto como sal de HCl. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,50-8,49 (t, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,61-7,3 (m, 3H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,21-7,20 (d, 2H), 6,23-6,21 (t, 1H), 4,09-4,03 (q, 1H), 3,78 (s, 6H), 1,60-1,58 (d, 3H); MS (EI) m/z para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S•HCl: 523,1 (MH<sup>+</sup>).

10 Los siguientes compuestos se prepararon como la amina libre y/o sal de HCl utilizando procedimientos similares a aquellos en el Ejemplo 24. Cuando no es necesaria la etapa de desprotección, No se realizó la Etapa B en el Esquema anterior.

15 Ejemplo 26: N-(2-cloro-5-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(metilamino)acetamida. El compuesto del título se preparó de acuerdo a los Ejemplos anteriores. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,50 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,03 (m, 2H), 8,63 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,44 (m, 3H), 6,71 (dd, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,64 (t, 3H). MS (EI) m/z para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 561,0 (MH<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 26: Hidrocloruro de (S)-2-amino-N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)propanamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,72-8,71 (d, 1H), 8,48-8,46 (t, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,58-7,55 (t, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,24-7,22 (d, 1H), 6,60-6,58 (dd, 1H), 4,10-4,04 (q, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,61-1,60 (d, 3H); MS (EI) m/z para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S•HCl: 527,2 (MH).

25 Ejemplo 27: Hidrocloruro de (S)-2-amino-N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)butanamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,74-8,73 (d, 1H), 8,80-8,47 (t, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,59-7,55 (t, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,26-7,24 (d, 1H), 6,62-6,59 (dd, 1H), 3,96-3,93 (t, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,09-1,06 (t, 3H); MS (EI) m/z para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S•HCl: 541,3 (MH<sup>+</sup>).

30 Ejemplo 28: Hidrocloruro de (S)-N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)pirrolidina-2-carboxamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,78-8,77 (d, 1H), 8,47-8,46 (t, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,59-7,55 (t, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,31-7,28 (d, 1H), 6,65-6,63 (dd, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,48-3,42 (m, 2H), 2,55-2,49 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 3H); MS (EI) m/z para C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S•HCl: 553,3 (MH<sup>+</sup>).

35 Ejemplo 29: Hidrocloruro de (S)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)pirrolidina-2-carboxamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 10,62 (br s, 1H), 8,50-8,49 (t, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,63-7,58 (m, 3H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,14 (s, 2H), 6,27-6,26 (t, 1H), 4,43-4,38 (m, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,48-3,41 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 2,54-2,48 (m, 1H), 2,19-2,05 (m, 3H); MS (EI) m/z para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S•HCl: 549,3 (MH<sup>+</sup>).

40 Ejemplo 30: Hidrocloruro de (R)-2-amino-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-3-hidroxiopropanamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,49-8,48 (t, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,62-7,55 (t, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,23-7,22 (d, 2H), 6,27-6,26 (t, 1H), 4,07-4,05 (m, 1H), 3,99-3,93 (m, 2H), 3,80 (s, 6H); MS (EI) m/z para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S•HCl: 539,1 (MH<sup>+</sup>).

45 Ejemplo 31: Hidrocloruro de N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)piperidina-3-carboxamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,79-8,78 (d, 1H), 8,45 (m, 1H), 7,83-7,81 (d, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,636 (m, 2H), 7,54-7,50 (t, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,30-7,28 (d, 1H), 6,65-6,62 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,40-3,32 (m, 2H), 3,20-3,13 (m, 3H), 2,93 (m, 1H), 2,15-2,11 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 2H), 1,83 (m, 1H); MS (EI) m/z para C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S•HCl: 567,3 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 32: Hidrocloruro de (S)-2-amino-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)butanamida. MS (EI) m/z para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S•HCl: 537,1 (MH<sup>+</sup>).

50 Ejemplo 33: Hidrocloruro de (R)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)pirrolidina-2-carboxamida. MS (EI) m/z para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S•HCl: 549,1 (MH<sup>+</sup>).

55 Ejemplo 34: Hidrocloruro de (R)-N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)pirrolidina-2-carboxamida. MS (EI) m/z para C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S•HCl: 553 (MH<sup>+</sup>).

- Ejemplo 35: (R)-2-amino-N-(3-(N43-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)propanamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,2 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,33 (m, 5 H), 7,13 (m, 2H), 6,14 (t, 1H), 3,77 (s, 6H), 1,39 (d, 3H); MS (EI) m/z para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 523 (MH<sup>+</sup>).
- 5 Ejemplo 36: N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(metilamino)acetamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,6 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,95 (br s, 1H), 8,75 (br s, 1H), 8,19 (br s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,17 (m, 2H), 6,60 (dd; 1H), 3,91 (s, 2H), 3,82 (s, 6H), 2,62 (s, 3H); MS (EI) m/z para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 527 (MH<sup>+</sup>).
- 10 Ejemplo 37: (R)-2-amino-N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)propanamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,5 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,22 (d, 2H), 8,14 (br s, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,17 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 3,97 (q, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,45 (d, 3H); MS (EI) m/z para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 527 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 38: 2-amino-N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-metilpropanamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,1 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,50 (br s, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 6,61 (dd, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,60 (s, 6H); MS (EI) m/z para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 541 (MH<sup>+</sup>).
- 15 Ejemplo 39: 2-amino-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-metilpropanamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,33 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,32 (br s, 4H), 7,92 (m, 3H), 7,59 (m, 2H), 7,37 (m, 4H), 6,24 (s, 1H), 3,76 (s, 6H), 1,61 (s, 6H); MS (EI) m/z para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 537 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 40: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-4-metilfenil)-2-(dimetilamino)acetamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,58 (s, 1H), 9,80 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,30 (m, 7H), 6,16 (m, 1H), 4,02 (br s, 2H), 3,77 (s, 6H), 2,81 (s, 6H), 2,54 (s, 3H); MS (EI) m/z para C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 551 (MH<sup>+</sup>).
- 20 Ejemplo 41: N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)acetamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,0 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,39 (m, 4H), 7,17 (m, 2H), 6,61 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,40 (br s, 2H), 2,94 (br s, 2H), 2,71 (br t, 2H), 2,60 (s, 6H); 2,33 (s, 3H); MS (EI) m/z para C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S: 598 (MH<sup>+</sup>).
- 25 Ejemplo 42: 2-amino-N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,5 (s, 1H), 9,48 (s, H), 8,94 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 (br s, 3H), 7,74 (m, 2H), 7,39 (m, 4H), 7,18 (m, 2H), 6,61 (dd, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 2H); MS (EI) m/z para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 513 (MH<sup>+</sup>).
- 30 Ejemplo 43: N-(3-(N-(3-(2-acetil-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,4 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 6,63 (dd, 1H), 3,91 (m, 5 H), 2,75 (s, 6H), 2,61 (s, 3H); MS (EI) m/z para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 549 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 44: N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)formamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,6 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,53 (br s, 1H), 8,35 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,56 (m, 7H), 6,70 (dd, 1H), 3,83 (s, 3H); MS (EI) m/z para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 484 (MH<sup>+</sup>).
- 35 Ejemplo 45: 2-amino-N-(5-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-2-metilfenil)acetamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,4 (s, 1H), 10,1 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,20 (m, 3H), 7,82 (m, 1H), 7,30 (m, 6H), 6,20 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,77 (s, 6H), 2,26 (s, 3H); MS (EI) m/z para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 523 (MH<sup>+</sup>).
- 40 Ejemplo 46: N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-metil-2-(metilamino)propanamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,09 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,95 (m, 3H), 8,28 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,41 (m, 4H), 7,17 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,60 (s, 6H); MS (EI) m/z para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 555 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 47: (S)-N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(metilamino)propanamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,61 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,82 (br s, 2H), 8,27 (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,17 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,49 (d, 3H); MS (EI) m/z para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 541 (MH<sup>+</sup>).
- 45 Ejemplo 48: 3-amino-N-(5-(N-(3-(2-cloro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-2-metilfenil)propanamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,25 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,84 (m, 5 H), 7,50 (d, 1H), 7,37 (m, 5 H), 6,22 (m, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,08 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,27 (s, 3H); MS (EI) m/z para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 537 (MH).
- 50 Ejemplo 49: 1-amino-N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)ciclopropanocarboxamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,54 (br s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,20 (br s, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,48 (m, 4H), 7,22 (m, 2H), 6,61 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,26 (m, 2H); MS (EI) m/z para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 539 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 50:

- (S)-2-amino-N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-6-(dimetilamino)hexanamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,47 (br s, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,26 (m, 4H), 7,16 (m, 2H), 6,59 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,09 (s, 6H), 1,50 (m, 6H); MS (EI) m/z para C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S: 610 (MH<sup>+</sup>).
- 5 Ejemplo 51: 1-amino-N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)ciclopentanocarboxamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,12 (br s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,16 (m, 3H), 7,84 (m, 2H), 7,35 (m, 6H), 6,60 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 1,91 (m, 6H); MS (EI) m/z para C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 567 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 52: N-(5-(N-(3-(2-cloro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)acetamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,0 (br s, 1H), 9,98 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,91 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,32 (m, 6H), 6,61 (dd, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,82 (s, 6H), 2,21 (s, 3H); MS (EI) m/z para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 555 (MH<sup>+</sup>).
- 10 Ejemplo 53: 1-amino-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)ciclobutanecarboxamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,34 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,49 (br s, 3H), 8,34 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 3,77 (s, 6H), 2,83 (m, 2H), 2,25 (m, 3H), 2,05 (m, 1H); MS (EI) m/z para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 549 (MH<sup>+</sup>).
- 15 Ejemplo 54: N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)-3-(3-(2-(dimetilamino)etil)ureido)bencenosulfonamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,91 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,38 (m, 9 H), 6,28 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,40 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,74 (s, 6H); MS (EI) m/z para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 566 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 55: 1-amino N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)ciclopentanocarboxamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,40 (br s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,46 (m, 4H), 7,80 (m, 3H), 7,59 (m, 2H), 7,34 (m, 4H), 6,25 (m, 1H), 3,76 (s, 6H), 2,35 (m, 2H), 1,90 (m, 8 H); MS (EI) m/z para C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 563 (MH<sup>+</sup>).
- 20 Ejemplo 56: 1-amino-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)ciclopropanocarboxamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,54 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,39 (m, 6H), 7,17 (m, 2H), 6,16 (m, 1H), 3,78 (s, 6H), 1,52 (m, 2H), 1,17 (m, 2H); MS (EI) m/z para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 535 (MH<sup>+</sup>).
- 25 Ejemplo 57: 3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenilcarbamato de 2-(dimetilamino)etilo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,78 (br s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,31 (m, 9 H), 6,14 (m, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,78 (s, 6H), 2,54 (t, 2H), 2,21 (s, 6H); MS (EI) m/z para C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 567 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 58: 4-amino-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,2 (br s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,74 (m, 5 H), 7,93 (m, 2H), 7,47 (m, 6H), 6,24 (m, 1H), 3,77 (m, 10 H), 2,45 (m, 2H), 1,81 (m, 2H); MS (EI) m/z para C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 579 (MH<sup>+</sup>).
- 30 Ejemplo 59: N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-N3-(2-(dimetilamino)etil)benceno-1,3-disulfonamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,35 (m, 2H), 8,92 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 6,61 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,05 (m, 4H), 2,74 (s, 6H); MS (EI) m/z para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 591 (MH<sup>+</sup>).
- 35 Ejemplo 60: N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-N3-(3-(dimetilamino)propil)benceno-1,3-disulfonamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,38 (m, 2H), 8,90 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 6,67 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,71 (s, 6H), 1,70 (m, 2H); MS (EI) m/z para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 605 (MH<sup>+</sup>).
- 40 Ejemplo 61: N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-4-metilfenil)-2-(metilamino)acetamida. MS (EI) m/z para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 541,0 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 62: (S)-2-amino-N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-4-metilfenil)propanamida. MS (EI) m/z para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 541,2 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 63: (R)-2-amino-N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-4-metilfenil)propanamida. MS (EI) m/z para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 541,0 (MH<sup>+</sup>).
- 45 Ejemplo 64: (S)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(metilamino)propanamida. MS (EI) m/z para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 537,1 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 65: (R)-N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(metilamino)propanamida. MS (EI) m/z para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 541,1 (MH<sup>+</sup>).
- 50 Ejemplo 66: (R)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(metilamino)propanamida. MS (EI) m/z para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 537,3 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 67: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)piperidina-2-carboxamida. MS (EI) m/z

para  $C_{28}H_{30}N_6O_5S$ : 563,1 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 68:  
N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2-(dimetilamino)etilamino)acetamida. MS (EI)  
m/z para  $C_{28}H_{33}N_7O_5S$ : 580,1 (MH<sup>+</sup>).

5 Ejemplo 69:  
N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(4-(metilamino)piperidin-1-il)acetamida. MS (EI)  
m/z para  $C_{30}H_{35}N_7O_5S$ : 606,1 (MH<sup>+</sup>).

10 Ejemplo 70:  
N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)acetamida. MS (EI)  
m/z para  $C_{31}H_{37}N_7O_5S$ : 620,1 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 71: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,4 (br s, 1H), 10,9 (s, 1H), 9,8 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,3 (br s, 1H), 7,9 (d, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,6 (t, 2H), 7,4 (q, 2H), 7,3 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,8 (s, 6H), 2,9 (s, 6H). MS (EI) m/z para  $C_{26}H_{28}N_6O_5S$  2,0 x  $C_2H_1O_2F_3$ : 537,1 (MH<sup>+</sup>).

15 Ejemplo 72: N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(etilamino)acetamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,8 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,84 (br s, 2H), 8,64 (br s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,9-8,0 (br s, 1H), 7,80 (t, 2H), 7,55-7,68 (m, 2H), 7,4 (d, 3H), 6,70 (m, 1H), 3,97 (br s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,04 (br s, 2H), 1,3 (t, 3H). MS (EI) m/z para  $C_{25}H_{25}ClN_6O_4S$  2,0 x  $C_2H_1O_2F_3$ : 541,3, 543,2 (MH<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 73: 2-(azetidín-1-il)-N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,8 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,9-8,0 (br s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,40 (d, 3H), 6,70 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,15 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 2,32 (br s, 1H). MS (EI) m/z para  $C_{26}H_{25}ClN_6O_4S$  2,0 x  $C_2H_1O_2F_3$ : 553,3, 555,2 (MH<sup>+</sup>).

25 Ejemplo 74: N-(3-(N-(3-(2-bromo-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(metilamino)acetamida. El compuesto del título se preparó se acuerdo a los Ejemplos anteriores. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,6 (s, 1H), 9,5 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,12-7,22 (m, 2H), 6,56 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). MS (EI) m/z para  $C_{24}H_{23}BrN_6O_4S$ : 572,77, 570,90 (MH<sup>+</sup>).

30 Ejemplo 75: 2-(dimetilamino)-N-(3-(N-(3-(6-metoxi-quinolin-8-ilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. El compuesto del título se preparó se acuerdo a los Ejemplos anteriores. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,9 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,26-8,30 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,60 (q, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,20 (t, 2H), 6,80 (d, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,78 (s, 6H). MS (EI) m/z para  $C_{28}H_{27}N_7O_4S$  : 558,3 (MH<sup>+</sup>).

35 Ejemplo 76: N-(3-(N-(3-(2-bromo-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,6 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (t, 2H), 6,56 (d, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,80 (s, 6H). MS (EI) m/z para  $C_{25}H_{25}BrN_6O_4S$ : 586,79, 584,91 (MH<sup>+</sup>).

40 Ejemplo 77: N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2-fluoroetilamino)acetamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,6 (s, 1H), 9,4 (s, 1H), 8,9 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,36-7,44 (m, 3H), 7,20 (q, 3H), 6,6 (m, 1H), 4,78 (t, 1H), 4,66 (t, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,4 (t, 1H), 3,3 (t, 1H). MS (EI) m/z para  $C_{25}H_{24}ClFN_6O_4S$ : 559,2, 561,2 (MH<sup>+</sup>).

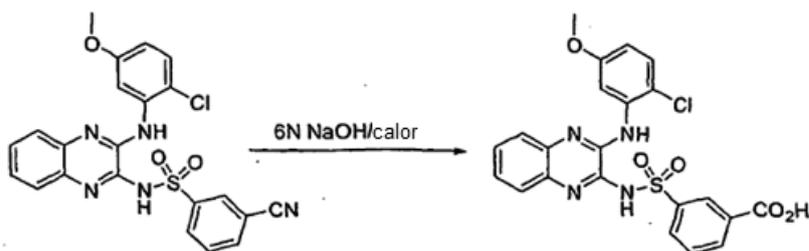
Ejemplo 78: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)formamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,4 (br s, 1H), 10,5 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,9 (br s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,5-7,6 (m, 2H), 7,3-7,4 (m, 4H), 6,2 (s, 1H), 3,8 (s, 3H). MS (EI) m/z para  $C_{23}H_{21}N_5O_5S$ : 480,1 (MH<sup>+</sup>).

45 Ejemplo 79:  
N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)acetamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,2 (br s, 1H), 9,5 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30-7,35 (t, 1H), 7,1-7,2 (q, 2H), 6,60 (m, 1H), 3,82 (s, 3H). MS (EI) m/z para  $C_{28}H_{30}ClN_7O_4S$ : 480,1 (MH<sup>+</sup>).

50 Ejemplo 80: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(pirrolidín-1-il)acetamida. MS (EI)  
m/z para  $C_{28}H_{30}N_6O_5S$ : 563,18 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 81: N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(etil(metil)amino)acetamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,0 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,5 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,45-7,50 (d, 1H), 7,3-7,4 (m, 3H), 7,2 (t, 2H), 6,60 (d, 1H), 4,02 (br s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,14 (br s, 2H), 2,80 (s, 3H) 1,2 (t, 3H). MS (EI) m/z para  $C_{26}H_{27}ClN_6O_4S$ : 555,2, 557,3 (MH<sup>+</sup>).

- Ejemplo 82: N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(3-(piperidin-1-il)azetidín-1-il)acetamida. MS (EI) m/z para  $C_{31}H_{34}ClN_7O_4S$  2,0 x  $C_2H_4O_2F_3$ : 636,3, 638,3 ( $MH^+$ ).
- 5 Ejemplo 83: N-(3-(N-(3-(3-fluoro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(metilamino)acetamida. MS (EI) m/z para  $C_{24}H_{23}FN_6O_4S$ : 511,04 ( $MH^+$ ).
- Ejemplo 84: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-1-metilpiperidina-4-carboxamida. MS (EI) m/z para  $C_{29}H_{32}N_6O_5S$  1,0 x  $C_2H_4O_2$ : 577,2 ( $MH^+$ ).
- 10 Ejemplo 85: N-(3-(N-(3-(3-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(metilamino)acetamida.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10,6 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,22 (t, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,56 (d, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,60 (s, 3H). MS (EI) m/z para  $C_{24}H_{24}N_6O_4S$ : 492,99 ( $MH^+$ ).
- 15 Ejemplo 86: N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)acetamida.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10,4 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,65 (q, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,40-7,5 (m, 3H), 6,7 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,62 (br s, 2H), 3,55 (br d, 2H). MS (EI) m/z para  $C_{25}H_{22}ClF_3N_6O_4S$  1,0 x  $C_2H_4O_2F_3$ : 595,0, 597,0 ( $MH^+$ ).
- Ejemplo 87: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-3-(piperidin-1-il)propanamida. MS (EI) m/z para  $C_{30}H_{34}N_6O_5S$ : 591,2 ( $MH^+$ ).
- 20 Ejemplo 88: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-4-(dimetilamino)butanamida. MS (EI) m/z para  $C_{28}H_{32}N_6O_5S$  1,0 x  $C_2H_4O_2$ : 565,2 ( $MH^+$ ).
- Ejemplo 89: 2-(dimetilamino)-N-(3-(N-(3-(3-fluoro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10,9 (s, 1H), 9,8 (br s, 1H), 9,1 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,52-7,68 (m, 4H), 7,40 (m, 2H), 6,54 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,86 (s, 6H). MS (EI) m/z para  $C_{25}H_{25}FN_6O_4S$ : 525,05 ( $MH^+$ ).
- 25 Ejemplo 90: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(piperidin-1-il)acetamida. MS (EI) m/z para  $C_{29}H_{32}N_6O_5S$ : 577,37 ( $MH^+$ ).
- Ejemplo 91: 2-(dimetilamino)-N-(3-(N-(3-(3-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10,5 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,3-7,48 (m, 4H), 7,22 (t, 1H), 7,12 (t, 2H), 6,56 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,76 (s, 6H). MS (EI) m/z para  $C_{25}H_{26}N_6O_4S$ : 507,1 ( $MH^+$ ).
- 30 Ejemplo 92: N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-hidroxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10,8 (s, 1H), 9,9 (s, 1H), 9,8 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,9-8,0 (br s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,52-7,66 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,50 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,86 (s, 6H). MS (EI) m/z para  $C_{24}H_{23}ClN_6O_4S$ : 527,1, 529,0 ( $MH^+$ ).
- 35 Ejemplo 93: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-morfolinoacetamida. MS (EI) m/z para  $C_{28}H_{30}N_6O_6S$ : 579,1 ( $MH^+$ ).
- Ejemplo 94: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z para  $C_{24}H_{23}N_5O_5S$ : 494,0 ( $MH^+$ ).
- 40 Ejemplo 97: 2-amino-N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-4-metilfenil)-2-metilpropanamida. MS (EI) m/z para  $C_{26}H_{77}ClN_6O_4S$ : 556,12 ( $MH^+$ ).
- Ejemplo 98: N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida. MS (EI) m/z para  $C_{25}H_{25}ClN_6O_4S$ : 542,05 ( $MH^+$ ).
- Ejemplo 99: 2-amino-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z para  $C_{24}H_{24}N_6O_5S$ : 509,59 ( $MH^+$ ).
- 45 Ejemplo 100  
Ácido 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)benzoico



5 A una solución de N-(3-[[2-cloro-5-(metoxi)-fenil]amino]quinoxalin-2-il)-3-cianobencenosulfonamida (6,02 g, 12,95 mmol), preparada utilizando procedimientos similares a aquellos en el Ejemplo 115 o Ejemplo 423, en metanol (20 ml) y 1,4-dioxano (20 ml) se añadió hidróxido de sodio acuoso 6,0 N (40 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 90 °C durante 3,5 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó lentamente añadiendo ácido clorhídrico 2,0 N hasta que el pH de la solución estuviera en el intervalo de 2-3 a 0° C. La solución se diluyó con acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración y concentración a presión reducida produjo ácido 3-[[3-[[2-cloro-5-(metoxi)-fenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonyl]benzoico (5,921 g, 94%). MS (EI) m/z para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 485,0 (MH<sup>+</sup>).

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando procedimientos similares a aquellos utilizados en el Ejemplo 100.

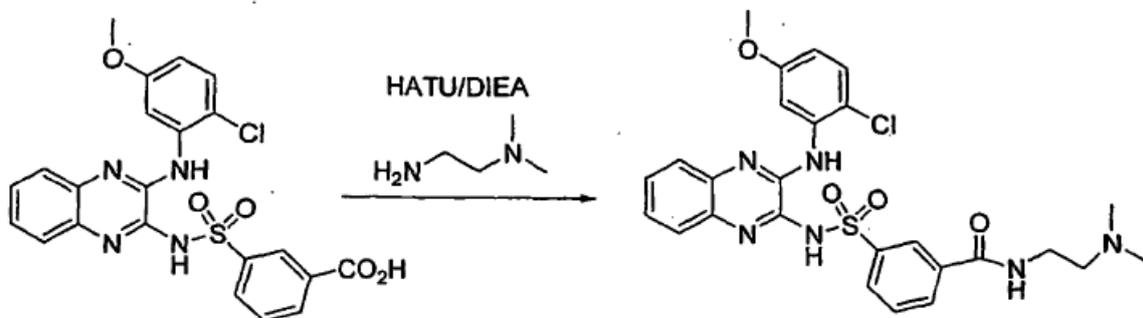
Ejemplo 101: Procediendo como más arriba, se preparó ácido 3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)benzoico. MS (EI) m/z para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 481,0 (MH<sup>+</sup>).

15 Ejemplo 102: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(2-metil-1-(piperidin-1-il)propan-2-ilo), benzamida. MS (EI) m/z para C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 623,06 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 103: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(2-metil-1-oxo-1-(piperidin-1-ilo), propan-2-il)benzamida. MS (EI) m/z para C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 637,65 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 104

20 3-[[3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonyl]-N-[2-(dimetilamino)etil] benzamida



25 A una solución de ácido 3-[[3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonyl]benzoico (0,20 g, 0,42 mmol), preparada utilizando procedimientos similar al Ejemplo 100, in dimetilformamida (4 ml) se añadieron hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 0,32 g, 0,83 mmol) y N-etildiisopropilamina (DIEA, 0,13 g, 1,04 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 15 minutos antes de que se añadiera N, N-dimetiletano-1,2-diamina (73 mg, 0,83 mmol). Se permitió que la mezcla de la reacción se agitara durante toda la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (50 ml), bicarbonato de sodio acuoso saturado (40 ml), ácido clorhídrico acuoso 1,0 N-(30 ml), y cloruro de sodio acuoso saturado (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 3-[[3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonyl]-N-[2-(dimetilamino)etil]benzamida (0,20 g, 87%) como sólido amarillo. MS (EI) m/z para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 555,1 (MH<sup>+</sup>).

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando procedimientos similares a aquellos en el Ejemplo 104.

35 Ejemplo 105: 5-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-metoxi benzamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,45 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,28 (t, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,17 (in, 4H), 6,60 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,21 (s, 6H). MS (EI) m/z para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 585,3 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 106:  
5-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-fluorobenzamida.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,40 (br s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,43 (m, 3H), 6,71 (dd, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,85 (d, 6H). MS (EI) m/z para  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClFN}_6\text{O}_4\text{S}$ : 573,1 (MH $^+$ ).

5 Ejemplo 107: 3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2 il)sulfamoil)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida. MS (EI) m/z para  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ : 551,1 (MH $^+$ ).

10 Ejemplo 108: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilbenzamida. MS (EI) m/z para  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$ : 569,1 (MH $^+$ ).

Ejemplo 109: 3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilbenzamida. MS (EI) m/z para  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ : 565,1 (MH $^+$ ).

Ejemplo 110: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)benzamida. MS (EI) m/z para  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$ : 484,0 (MH $^+$ ).

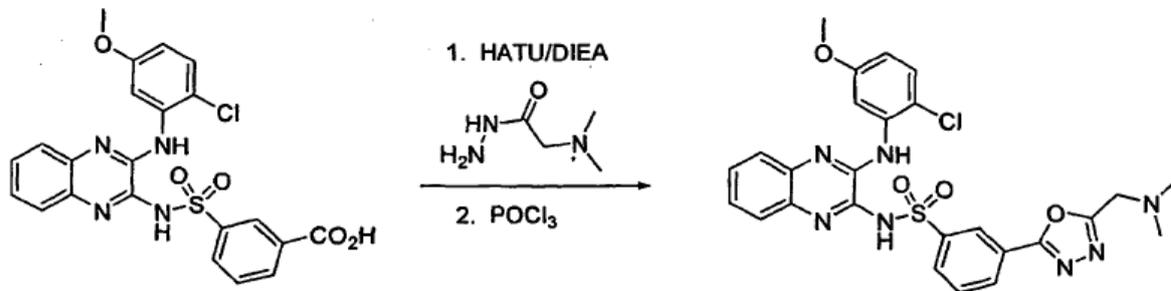
15 Ejemplo 111: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(2-morfolinoetil)benzamida. MS (EI) m/z para  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}$ : 597,0 (MH $^+$ ).

Ejemplo 112: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-metilbenzamida. MS (EI) m/z para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$ : 498,0 (MH $^+$ ).

20 Ejemplo 113: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-morfolinobenzamida. MS (EI) m/z para  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}$ : 569,0 (MH $^+$ ).

Ejemplo 114

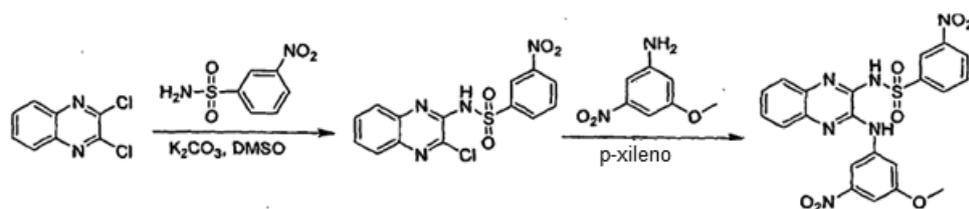
N-(3-{[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)-3-{5-[(dimetilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}bencenosulfonamida



25 A una solución de ácido 3-((3-(2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)amino]sulfonil)benzoico (0,25 g, 0,52 mmol), preparada como se describe más arriba en el Ejemplo 100, en dimetilformamida (2,6 ml) se añadieron hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 0,25 g, 0,67 mmol) y N-etildiisopropilamina (DIEA, 0,11 g, 0,88 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 15 minutos antes de que se añadiera 2-(dimetilamino)acetohidrazida (78 mg, 0,67 mmol). Se permitió que la mezcla de la reacción se agitara durante toda la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (30 ml), bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml), ácido clorhídrico acuoso 1,0 N (20 ml), y cloruro de sodio acuoso saturado (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 180 mg de un intermediario acoplado que después se calentó en oxicluro de fósforo (5 ml) a 100 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con agua con hielo (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto crudo que se sometió a HPLC de fase inversa para obtener N-(3-((3-(2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino}quinoxalin-2-il)-3-{5-[(dimetilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-y1}bencenosulfonamida (16 mg, 5 %) como sólido amarillo. MS (EI) m/z para  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$ : 566,0 (MH $^+$ ).

Ejemplo 115

40 N-(3-(3-metoxi-5-nitro-fenilamino)-quinoxalin-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida



N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida.

2,3-dicloroquinoxalina (26,1 g, 131,1 mmol), m-Nitrobenceno sulfonamida (26,5 g, 131,1 mmol) y carbonato de potasio (18,1 g, 131,1) se disolvieron en DMSO anhidro (500 ml). La reacción se calentó hasta 150 °C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se vertió en agua (400 ml), seguido por la adición de HCl 2M (60 ml). El producto se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (2 x 500 ml) y salmuera (2 x 500 ml). El producto después se secó con sulfato de sodio para dar N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{14}H_9ClN_4O_4S$ : 364,94, 366,97 (MH<sup>+</sup>)

N-(3-(3-metoxi-5-nitrofenilamino)quinoxalin-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida.  
 N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida (700 mg, 1,92 mmol), 3-metoxi-5-nitroanilina (645 mg, 3,84 mmol) y p-xileno (7 ml) se combinaron y se calentaron hasta 140°C, después se agitaron durante 16 horas a 130 °C. Se permitió que la reacción se enfriara, se colocó en un embudo de separación, se diluyó con DCM, y se lavó con HCl 2M y salmuera y se concentró al vacío. El sólido resultante se lavó con Et<sub>2</sub>O para dar N-(3-(3-metoxi-5-nitro-fenilamino)quinoxalin-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida (400 mg, 42%). MS (EI) m/z para  $C_{21}H_{16}N_6O_7S$ : 496,94 (MH<sup>+</sup>).

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando procedimientos similares a aquellos en el Ejemplo 115.

Ejemplo 116: N-(3-(2-cloro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)-3-cianobencenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{22}H_{16}ClN_5O_3S$ : 465,9 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 117: 3-ciano-N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{23}H_{19}N_5O_4S$ : 462,3 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 118: N-(3-(2,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-3-fluorobencenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{22}H_{19}FN_4O_4S$ : 456,0 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 119: 3-bromo-N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{22}H_{19}BrN_4O_4S$ : 516,9 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 120: 3-bromo-N-(3-(2,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{22}H_{19}BrN_4O_4S$ : 516,9 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 121: N-(3-(3-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{21}H_{18}N_4O_3S$ : 407,0 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 122: N-(3-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{21}H_{17}FN_4O_3S$ : 425,0 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 123: N-(3-(2,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-4-metoxibencenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{23}H_{22}N_4O_5S$ : 467,0 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 124: N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-4-metoxibencenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{23}H_{22}N_4O_5S$ : 467,0 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 125: N-(3-(4-cloro-3-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{21}H_{17}ClN_4O_3S$ : 440,9 (MH<sup>+</sup>).

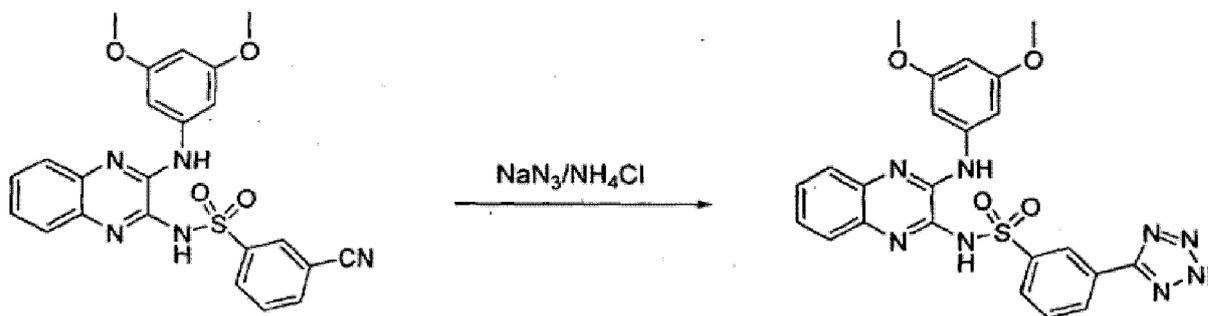
Ejemplo 126: N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)tiofeno-2-sulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{20}H_{18}N_4O_4S_2$ : 443,0 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 127: N-(3-(6-metoxiquinolin-8-ilamino)quinoxalin-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{24}H_{18}N_6O_5S$ : 502,95 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 128: 3-nitro-N-(3-(piridin-4-ilamino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{19}H_{14}N_6O_4S$ : 423,2 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 129: N-(3-(2-cloropiridin-4-ilamino)quinoxalin-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{19}H_{13}ClN_6O_4S$ : 456,93, 458,90 (MH<sup>+</sup>).

- Ejemplo 130: N-(3-(4,6-dimetoxipirimidin-2-ilamino)quinoxalin-2-il)-3-nitrobenzenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{20}H_{17}N_7O_6S$ : 484,03 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 131: N-(3-(4-hidroxi-6-metoxipirimidin-2-ilamino)quinoxalin-2-il)-3-nitrobenzenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{19}H_{15}N_7O_6S$ : 469,97 (MH<sup>+</sup>).
- 5 Ejemplo 132: N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-2-fluorobenzenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{22}H_{19}FN_4O_4S$ : 455,3 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 133: N-(3-(2-bromo-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-3-nitrobenzenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{21}H_{16}BrN_5O_5S$ : 531,82, 532,84 (MH<sup>+</sup>).
- 10 Ejemplo 134: N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{23}H_{22}N_4O_4S$ : 451,0 (MH).
- Ejemplo 136: N-(3-(2,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-4-metilbenzenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{23}H_{22}N_4O_4S$ : 451,0 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 137: N-(3-(3-fluoro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-3-nitrobenzenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{21}H_{16}FN_5O_5S$ : 470,0 (MH<sup>+</sup>).
- 15 Ejemplo 138: 4-bromo-N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{22}H_{19}BrN_4O_4S$ : 516,9, 514,9 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 139: N-(3-(3-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)-3-nitrobenzenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{21}H_{17}N_5O_5S$ : 451,93 (MH<sup>+</sup>).
- 20 Ejemplo 140: N-(3-(2-cloro-5-hidroxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-3-nitrobenzenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{20}H_{14}ClN_5O_5S$ : 472,15, 474,13 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 141: 3-acetil-N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{23}H_{19}ClN_4O_4S$ : 483,08 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 142: N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{22}H_{20}N_4O_4S$ : 437,49 (MH<sup>+</sup>).
- 25 Ejemplo 143: N-(3-(5-metoxi-2-metil-fenilamino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{22}H_{20}N_4O_3S$ : 421,46 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 144: N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{21}H_{17}ClN_4O_3S$ : 440,59 (MH<sup>+</sup>).
- 30 Ejemplo 145: N-(3-(2,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{22}H_{20}N_4O_4S$ : 437,53 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 146: 4-cloro-N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{22}H_{19}ClN_4O_4S$ : 470,54 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 147: N-(3-(5-metoxi-2-metil-fenilamino)quinoxalin-2-il)-3-nitrobenzenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{22}H_{19}N_5O_5S$ : 466,32 (MH<sup>+</sup>).
- 35 Ejemplo 148: N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-3-nitrobenzenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{21}H_{16}ClN_5O_5S$ : 485,86 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 149: N-(3-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida. MS (EI) m/z para  $C_{22}H_{19}ClN_4O_4S$ : 470,99 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 150
- 40 N-(3-([3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzenosulfonamida



A una solución agitada de 3-ciano-N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida (0,20 g, 0,44 mmol), preparada utilizando procedimientos similares a aquellos que se describen en el Ejemplo 115, en dimetilformamida (1,2 ml) a 50 °C se añadieron azida sódica (0,11 g, 1,76 mmol) y cloruro de amonio (94 mg, 1,76 mmol). La mezcla cruda se calentó a 100 °C durante toda la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente se trató con agua con hielo (20 ml) seguido por ácido clorhídrico concentrado (10 ml). El sólido obtenido se filtró bajo presión reducida y se lavó con hexano (20 ml), dietil éter (20 ml), y acetato de etilo (5 ml) para obtener N-(3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benzenosulfonamida (55 mg, 25%) como sólido amarillo claro. MS (EI) m/z para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>S: 505,0 (MH<sup>+</sup>).

#### 10 Ejemplo 151

N-(3-(2,6-dicloropiridin-4-ilamino)quinoxalin-2-il)-3-nitrobenzenosulfonamida.

Una mezcla de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-nitrobenzenosulfonamida (1 g), 2,6-dicloropiridin-4-amina (760 mg) y p-xileno (10 ml) se calentó a 135 °C con agitación durante toda la noche. Con el enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla se disolvió en diclorometano, se lavó con 2 N HCl (2 x) y salmuera, se concentró al vacío para dar un producto crudo de N-{3-[(2,6-dicloropiridin-4-il)amino]quinoxalin-2-il}-3-nitrobenzenosulfonamida. Una pequeña porción de este producto crudo se purificó por HPLC para dar N-{3-[(2,6-dicloropiridin-4-il)amino]quinoxalin-2-il}-3-nitrobenzenosulfonamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,71 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,50 (d, 2H), 8,8,41 (d, 1H), 8,30 (s, 2H), 7,88-7,78 (m, 2,765 (d, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H); MS (EI) m/z para C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 491,1, 493,1 (MH<sup>+</sup>).

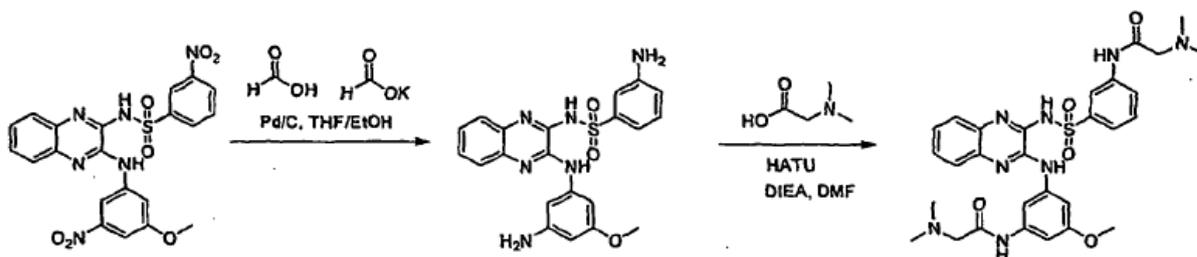
#### 20 Ejemplo 152

N-(3-(2-cloro-6-metoxipiridin-4-ilamino)quinoxalin-2-il)-3-nitrobenzenosulfonamida

A un producto crudo de N-{3-[(2,6-dicloropiridin-4-il)amino]quinoxalin-2-il}-3-nitrobenzenosulfonamida (1,24 g) preparada utilizando procedimientos similares a aquellos para el Ejemplo 151, se añadió DMSO anhidro (10 ml), seguido por metóxido de sodio (273 mg). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 3 días. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, y el pH se ajustó hasta aproximadamente 4 mediante la adición de ácido acético. El producto se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera para dar el producto crudo. Una porción del producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar N-(3-[[2-cloro-6-(metiloxi)piridin-4-il]amino]quinoxalin-2-il)-3-nitrobenzenosulfonamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,44 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 3,82 (s, 3H); MS (EI) m/z para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 496,94 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 153

2-(dimetilamino)-N-(3-(N-(3-(2-(dimetilamino)acetamido)-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida



3-amino-N-(3-(3-amino-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida.

N-(3-(3-metoxi-5-nitrofenilamino)quinoxalin-2-il)-3-nitrobencenosulfonamida (400 mg, 0,81 mmol), preparada como se describe más arriba en el Ejemplo 115, se disolvió en 1:1 THF:EtOH (4 ml), al que se añadió ácido fórmico (938 µl, 2,42 mmol) y formato de potasio (203 mg, 2,42 mmol). El sistema se enjuagó con nitrógeno, y después se añadió Pd/C 10% en peso (50 mg). La reacción después se calentó hasta 60°C. Una vez que se determinó que la reacción se había completado por LC-MS, se permitió que la misma se enfriara, y se añadió DMF para solubilidad. La solución después se filtró a través de un filtro de nylon para eliminar el catalizador. El filtrado se diluyó con agua y el pH se ajustó hasta 7 y se extrajo con DCM (2x) y EtOAc (2x). Todas las capas orgánicas se combinaron y se evaporaron hasta sequedad para dar 3-amino-N-(3-(3-amino-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (330 mg, 93%). MS (EI) m/z para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S: 437,06 (MH<sup>+</sup>)

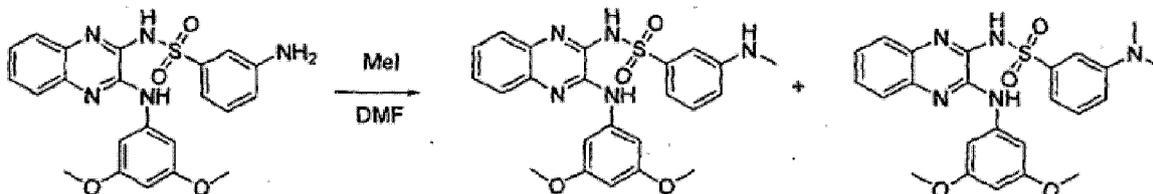
2-(dimetilamino)-N-(3-(N-(3-(3-(2-(dimetilamino)-acetamido)-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)-sulfamoil)fenil)acetamida. 3-amino-N-(3-(3-amino-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (330 mg, 0,76 mmol), DMF (4 ml), N,N-Dimetilglicina (312 mg, 3,02 mmol), HATU (1,15 g, 3,02 mmol), y 1,29(ml) (7,56 mmol) DIEA (1,29 ml, 7,56 mmol) se combinaron y se calentaron hasta 90°C, seguido por calentamiento a 50°C por más de 16 horas. Se permitió que la reacción se enfriara, se colocó en un embudo de separación se diluyó con agua y LiCl acuoso y se extrajo con EtOAc. El compuesto final después se purificó por HPLC preparativa para dar 2-(dimetilamino)-N-(3-(N-(3-(3-(2-(dimetilamino)acetamido)-5-metoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,45 (t, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,65-7,68 (m, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,34-7,42 (m, 3H), 7,0 (t, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,9-3,0 (d, 12H). MS (EI) m/z para C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>S: 607,2 (MH<sup>+</sup>).

Los siguientes compuestos del título se prepararon utilizando procedimientos similares a aquellos en el Ejemplo 153.

Ejemplo 154: N-(3-(2,5-dimetoxifenilamino)-7-metilquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida.  
MS (EI) m/z para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 451,0 (MH<sup>+</sup>).

25 Ejemplo 155a y Ejemplo 155b

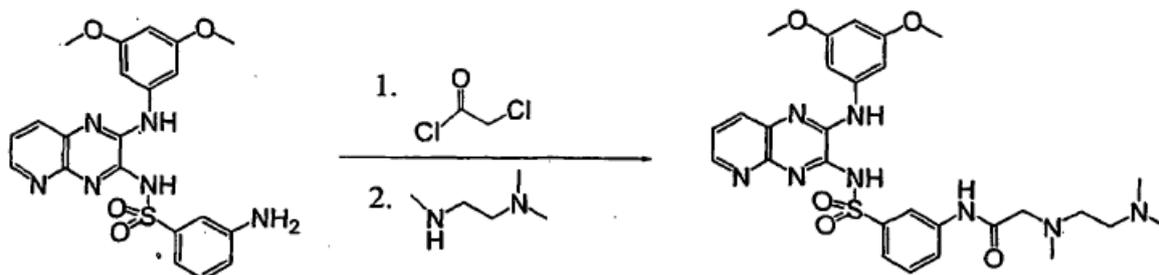
N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-3-(metilamino)bencenosulfonamida y  
N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-3-(dimetilamino)bencenosulfonamida.



DMF (4,5 ml) se añadió yodometano (114 AL). La mezcla de la reacción se calentó a 35-50 °C hasta que se detectó la formación de productos monometilados y dimetilados por LC/MS. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, LiCl al 10% (2 x) y salmuera. Después de la eliminación del disolvente al vacío, la mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna de sílice flash eluyendo con 15% EtOAc en hexanos, obteniendo productos monometilados y dimetilados. Producto A: N-(3-(3,5-(35 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,2 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40-7,20 (m, 7H), 6,76 (m, 1H), 6,24 (m, 1H), 6,16 (br s, 1H), 3,77 (s, 6H), 2,71 (s, 3H). MS (EI) para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 466,05 (MH<sup>+</sup>). Producto B: N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)-3-(dimetilamino)bencenosulfonamida (33 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1220 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,42-7,32 (m, 7H), 6,74 (m, 1H), 6,24 (m, 1H), 3,77 (s, 6H), 2,97 (s, 6H). MS (EI) para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 480,04 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 156

40 N-(3-(((2-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]pirido[2,3-b]pirazin-3-il)amino]sulfonil)fenil)-N-2-[2-(dimetilamino)etil]-N-2-metilglicinamida



5 A una suspensión en THF (1,3 ml) de 3-amino-N-(3-[[3,5-(dimetoxi)-fenil]amino]-quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida (126 mg, 0,28 mmol), preparada utilizando procedimientos similares a aquellos que se describen para el Ejemplo 15, se añadió 0,143 ml de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 2M. A esta suspensión amarilla se añadió en gotas 33 µl (0,42 mmol) de cloruro de cloracetilo. La mezcla de la reacción se volvió transparente después de unos pocos minutos y se permitió que se agitara a 23°C durante 1 hora. A la reacción se añadió una solución DMSO (1 ml) que contenía 180 µl (1,4 mmol) de N,N',N' trimetiletelenodiamina. La reacción después se calentó hasta 60°C y se agitó durante 18 horas. El producto se aisló por RP-HPLC preparativa (NH<sub>4</sub>OAc/ACN) gradiente, se combinaron las fracciones apropiadas y se liofilizaron para dar un sólido amarillo como sal de ácido acético: 59 mg (51%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCL<sub>3</sub>): δ 10,1 (br s, 1H), 8,37 (br s, 2H), 8,18 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,60 (br d, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,20 (br s, 3H), 6,15 (s, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,65 (s, 6H), 3,20 (br m, 2H), 2,82 (br s, 8H), 2,42 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). MS (EI) m/z para C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 595,84 (MH<sup>+</sup>).

Los siguientes compuestos del título se prepararon utilizando procedimientos similares a aquellos en el Ejemplo 156.

15 Ejemplo 157: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)acetamida. MS (EI) m/z para C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 608,1 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 158: 2-(1,4'-bipiperidin-1-il)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2 il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z para C<sub>34</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 660,1 (MIT).

20 Ejemplo 159: 2-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. MS (EI) m/z para C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 663,1 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 160: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(1-(dimetilamino)propan-2-il)benzamida. MS (EI) m/z para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 569,0 (MH<sup>+</sup>).

25 Ejemplo 161: N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-3-ureidobenzenosulfonamida. MS (EI) m/z para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 495,40 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 162: 2-(dimetilamino)-N-(3-(N-(3-(5-metoxi-2-metilfenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 521,69 (MH<sup>+</sup>).

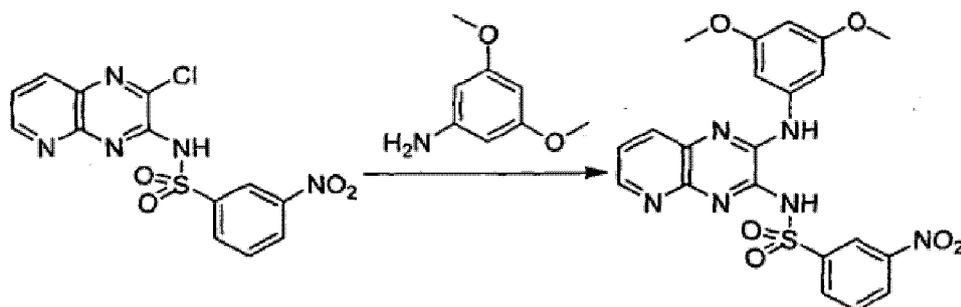
Ejemplo 163: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida. MS (EI) m/z para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 592,61 (MH<sup>+</sup>).

30 Ejemplo 164: 2-acetamido-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 550,59 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 165: 2-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenilamino)-2-oxoetilcarbamoato de terc-butilo. MS (EI) m/z para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 609,32 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 166

35 N-(2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)pirido [2,3-b] pirazin-3-il)-3-nitrobenzenosulfonamida



5 A una suspensión en xileno (15 ml) de N-(2-cloropirido[2,3-b]pirazin-3-il)-3-nitrobenzenosulfonamida (1 g, 2,7 mmol) (preparada utilizando procedimientos similares a aquellos en Asier, et al J. Org Chem 2005, 70(7), 2878 y Leeson, et al J. Med. Chem 1991, 34, 1243) se añadió 420 mg (2,7 mmol) de 3,5 dimetoxianilina. Después de someter a reflujo la reacción durante 1Horas, la reacción se enfrió, se recolectó el precipitado por filtración y se secó bajo vacío para dar 830 mg del producto como una mezcla de isómeros ~6:1 siendo el principal N-(2-(3,5-dimetoxifenilamino)pirido[2,3-b]pirazin-3-il)-3-nitrobenzenosulfonamida que fue asignado por reactividad química conocida. HPLC analítica, tiempo de retención = 3,3 min (14%), 3,05 215 minutos (86%), (condiciones: columna Phenomenex Gemini C18 50x4,6, gradiente 5% a 95% MeCN/H<sub>2</sub>O, en presencia de TFA al 0,1%, corrida de 5 minutos a velocidad de flujo de 3,5 ml/minuto, X. =254 nm). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): isómero principal δ 9,14 (br s, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,33 (dt, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,37 d, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,26 (t, 1H), 3,77 (s, 6H); MS (EI) m/z para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 483,08 (MH<sup>+</sup>).

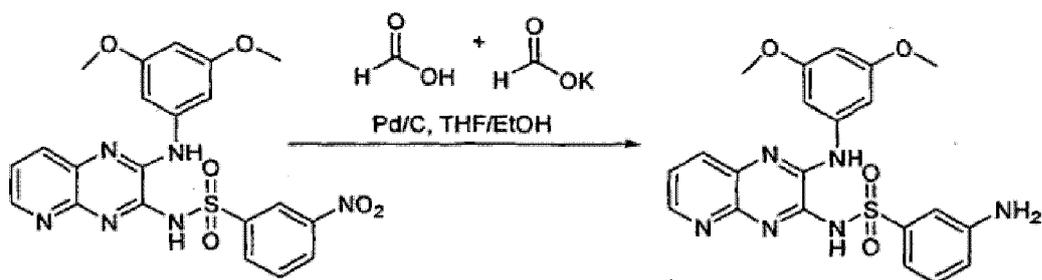
## Ejemplo 167

3-amino-N-(2-(3,5-dimetoxi-fenilamino)pirido[2,3-b] pirazin-3-il)benzenosulfonamida.

15 A una suspensión 1:1 THF/EtOH (1 ml) de N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)-pirido[3,2-b]pirazin-2-il)-3-nitrobenzenosulfonamida (190 mg, 0,21 mmol) (preparada utilizando procedimientos similares a aquellos en los Ejemplos 166) se añadió 47 µl (1,26 mmol) de ácido fórmico más 99 mg (1,17 mmol) de formato de potasio y 50 mg de paladio sobre carbón al 10%. Después de someter a reflujo la reacción durante 1Hora, filtración en caliente a través de celite (lavando con una pequeña porción de DMF), dilución con 30 ml de agua, el pH se ajustó hasta 5,5 con NaHCO<sub>3</sub> al 5%, el producto se aisló como un precipitado 140 mg (80%) de polvo blanco. HPLC analítica, tiempo de retención = 2,6 min (90%), 3,05 min (10%), 100% puro (condiciones: columna YMC C18 5x4,6, gradiente 10% a 90% MeCN/H<sub>2</sub>O, en presencia de TFA al 0,1%, corrida de 9 minutos a velocidad de flujo de 1 ml/min, 2 =254 nm). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,48 (br s, 1H), 8,34 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,13 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,28 (t, 1H), 3,83 (s, 6H); MS (EI) m/z para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 453,03 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 168

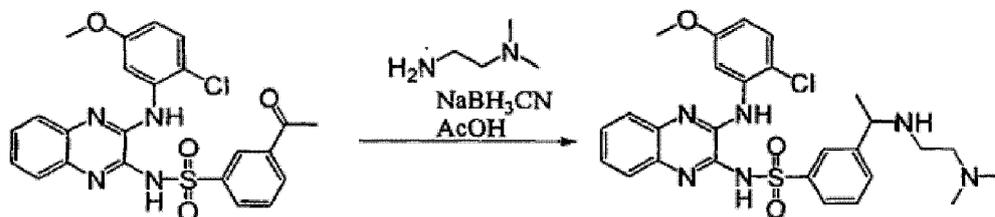
3-amino N-(3-[[3,5-bis(metoxi)fenil]amino]pirido[2,3-b]pirazin-2-il)benzenosulfonamida



30 A una suspensión 1:1 THF/EtOH (1 ml) de 3-nitro-N-(3-[[3,5-bis(metoxi)-fenil]amino]pirido[2,3-b]pirazin-2-il)benzenosulfonamida (100 mg, 0,21 mmol) (preparada utilizando procedimientos similares a aquellos utilizados en el Ejemplo 166) se añadió 46 µl (0,63 mmol) de ácido fórmico más 100mg (0,63 mmol) de formato de potasio y 100 mg de paladio sobre carbón al 10%. Después de someter a reflujo la reacción durante 1Hora, filtración en caliente a través de celite y concentración, el producto se aisló por RP-HPLC preparativa (NH<sub>4</sub>OAc/ACN) gradiente. Se combinaron las fracciones apropiadas y se liofilizaron para dar producto amarillo sólido: 3,2 mg (4%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDC1<sub>3</sub>): δ 8,62 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,3 (m, 4H), 7,18 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,27 (t, 1H), 3,96 (br s, 2H), 3,83 (s, 6H). MS (EI) m/z para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 453,22 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 169

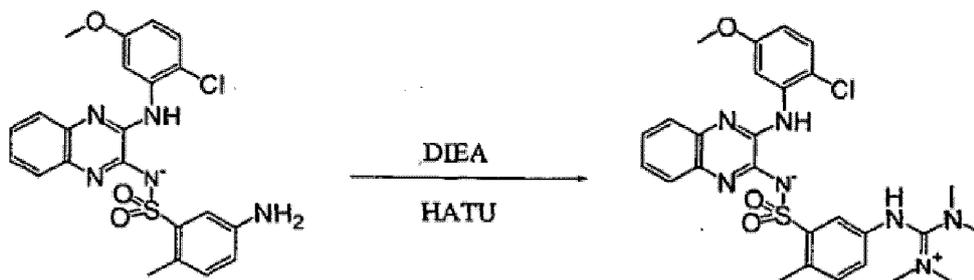
Sal de ácido  
N-(3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-3-(1-[[2-(dimetilamino)etil]amino]etil)bencenosulfonamida trifluoracético



5 A una solución en dicloroetano (0,6 ml) de 3-acetil-N-(3-[[2-cloro-5-(metoxi)-fenil]amino]quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (150 mg, 0,31 mmol), preparada utilizando procedimientos similares a aquellos en el Ejemplo 115, y 51  $\mu$ l (0,37 mmol) de N,N-dimetiletlenodiamina se añadió 19  $\mu$ l de ácido acético seguido por 132 mg (0,62 mmol) de cianoborohidruro de sodio. La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de la concentración (al vacío), el producto se aisló por RP-HPLC preparativa (0,1 % TFA/ACN) gradiente, seguido por la liofilización de las fracciones apropiadas para dar sólido amarillo: 189 mg (90%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{d}_3\text{-MeOD}$ ):  $\delta$  8,74 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,48 (m, 4H), 7,28 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,38 (q, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,30 (m, 3H), 3,12 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 1,60 (d, 3H). MS (EI) m/z para  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$ : 555,56 ( $\text{MH}^+$ ).

Ejemplo 170

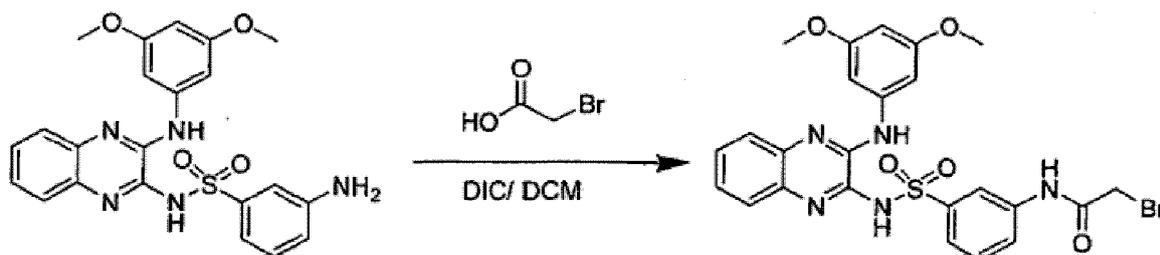
15 N,N-[[[3-[[[3-[[2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonyl]-4-metilfenil]amino](dimetilamino)metilideno]-N-metilmetanamio



20 A una solución en dimetilformamida (1 ml) de 3-amino-N-(3-[[2-cloro-5-(metoxi)-fenil]amino]quinoxalin-2-il)2-metilbencenosulfonamida (200 mg, 0,40 mmol), preparada utilizando procedimientos similares a aquellos que se describen en el Ejemplo 115, se añadió 312  $\mu$ l (1,8 mmol) de DIEA y 122 mg (0,6 mmol) de HATU. Después de agitar durante 18 horas a 60 °C, se precipitó el producto a partir de una mezcla de hexano/acetato de etilo 1:1, se filtró y se secó para obtener 60 mg (26%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,26 (b rs, 1H), 8,96 (br s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,18 (brm, 4H), 6,91 (br s, 1H), 6,60 (br d, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,85 (s, 6H), 2,58 (s, 3H). MS (EI) m/z para  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}^+$ : 569,32 ( $\text{MH}^+$ ).

Ejemplo 171

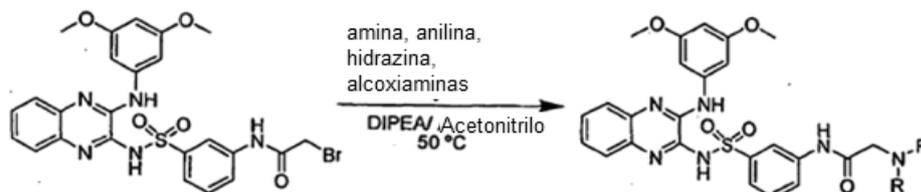
2-Bromo-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoyl)fenil)acetamida



30 En un matraz de base redonda de 50 ml se añadió ácido 2-bromoacético (1,87 g, 13,5 mmol), N,N-diisopropilcarbodiimida (860 mg, 6,8 mmol) y 10 ml de DCM. A esta mezcla se añadió 3-amino-N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-ilo), bencenosulfonamida (2,03 g, 4,5 mmol), preparada utilizando

procedimientos similares a aquellos en el Ejemplo 168. La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El consumo completo de la anilina inicial se confirmó por LCMS. El disolvente se evaporó para producir el producto crudo (2-bromo-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida). Este se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

#### 5 Procedimiento General de Alquilación 1



En un vial de 2 dram se colocó 2-bromo-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil) acetamida (86 mg, 0,15 mmol), preparada utilizando procedimientos similares a aquellos en el Ejemplo 171, junto con 2 ml de acetonitrilo. Ocho equivalentes (1,2 mmol) de la amina deseada, anilina, hidrazina o alcoxiamina se añadieron seguido por la adición de Base de Hunig (41  $\mu$ l, 0,25 mmol). La reacción después se agitó a 50 °C durante una hora (durante toda la noche para los reactivos de anilina). Se utilizó HPLC preparativa de fase inversa para asilar el producto deseado directamente a partir de la mezcla de la reacción cruda. Se utilizó HPLC preparativa de fase inversa Waters Fractionlynx – equipada con columna Waters SunFire Prep C18, OCD 5 MM, 30 X 70 mm y haciendo correr un gradiente 5-100 % con un sistema de disolvente binario de 25 mM acetato de amonio en agua/acetonitrilo – para llevar a cabo la purificación.

Los siguientes compuestos del título se prepararon de acuerdo al Procedimiento general de Alquilación de Biblioteca 1.

Ejemplo 172: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(metilamino)acetamida.  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $d_6$ -DMSO): 8,81 (s, 1H), 8,23 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 2H), 6,14 (t, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,78 (s, 6H), 2,58 (s, 3H), 1,91 (s, 2H); MS (EI) m/z  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ : 523,6 (MH+).

Ejemplo 173: 2-(ciclopropilmetilamino)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $d_6$ -DMSO): 10,58 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,27 (s, 1 ID), 7,14-7,12 (m, 2H), 6,15 (t, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,78 (s, 6H), 2,89 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 1,05-1,00 (m, 1H), 0,59 (d, 1H), 0,57 (d, 1H), 0,35 (d, 1H), 0,34 (d, 1H); MS (EI) m/z  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ : 563,6 (MH+).

Ejemplo 174: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2-hidroxi-propilamino)acetamida.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $d_6$ -DMSO): 10,49 ppm (s, 1H), 8,81 ppm (s, 1H), 8,23 ppm (t, 1H), 8,13 ppm (s, 1H), 7,76 ppm (d, 1H), 7,765-7,763 (dd, 1H), 7,41-7,37 ppm (m, 2H), 7,33-7,32 ppm (d, 1H), 7,30-7,28 ppm (m, 1H), 7,16-7,09 ppm (m, 2H), 6,55 ppm (s, 1H), 6,14 ppm (t, 1H), 5,49 ppm (d, 2H), 5,25 ppm (s, 1H), 3,85 ppm (s, 1H), 3,78 ppm (s, 6H), 3,67-3,59 ppm (m, 1H), 3,00-2,89 ppm (dd, 1H), 2,79-2,76 ppm (m, 1H), 1,10 ppm (d, 1H), 1,01-0,99 ppm (d, 1H); MS (EI) m/z  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$ : 566,6 (MH+).

Ejemplo 175: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(3-fluorobencilamino)acetamida.  $^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $d_6$ -DMSO): 10,42 ppm (s, 1H), 8,82 ppm (s, 1H), 8,23 ppm (s, 1H), 8,14 ppm (s, 1H), 7,75 ppm (d, 1H), 7,65 ppm (d, 1H), 7,49-7,32 ppm (m, 6H), 7,25-7,20 ppm (m, 1H), 7,14-7,12 ppm (m, 2H), 6,55 ppm (s, 1H), 6,15 ppm (t, 1H), 4,14 ppm (s, 2H), 3,78 ppm (s, 6H), 3,74 ppm (s, 2H); MS (EI) m/z  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}_5\text{S}$ : 616,7 (MH+).

Ejemplo 176: 2-(bencilamino)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ : 599 (MH+).

Ejemplo 177: 2-(dietilamino)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ : 565 (MH+).

Ejemplo 178: 2-(4-(3,4-diclorofenil)piperazin-1-il)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ : 722 (MH+).

Ejemplo 179: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2,2-dimetilhidrazinil)acetamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ : 552 (MH+).

Ejemplo 180: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(p-tolilamino)acetamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ : 599 (MH+).

Ejemplo 181: 2-(benciloxiamino)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI)

m/z C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 615 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 182: 2-(2-clorofenilamino)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 619 (MH<sup>+</sup>).

5 Ejemplo 183: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(isopropilamino)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 551 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 184: 2-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 646 (MH<sup>+</sup>).

10 Ejemplo 185: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(4-propilpiperidin-1-il)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 619 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 186: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(isobutoxi-amino)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 581 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 187: 2-(3-terc-butilfenilamino)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 641 (MH<sup>+</sup>).

15 Ejemplo 188: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2-fenilpropan-2-ilamino)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 627 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 189: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(3-fluoro-4-hidroxifenilamino)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 619 (MH<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 190: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2-(metiltio)bencilamino)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 645 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 191: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(5-fluoro-2-metilbencilamino)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 631 (MH<sup>+</sup>).

25 Ejemplo 192: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 639 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 193: 2-(2-bencilpirrolidin-1-il)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 653 (MH<sup>+</sup>).

30 Ejemplo 194: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2-fenilmorfolino)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 655 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 195: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2-(piridin-4-il)piperidin-1-il)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 654 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 196: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(o-tolilamino)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 599 (MH<sup>+</sup>).

35 Ejemplo 197: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2,4-dimetilbencilamino)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 627 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 198: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(metil(piridin-3-ilmetil)amino)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 614 (MH<sup>+</sup>).

40 Ejemplo 199: 2-(3-cloro-4-metilbencilamino)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 647 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 200: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-((2-(dimetilamino)-etil)(metil)amino)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 594 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 201: 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S: 620 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 202: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino)acetamida. MS

(EI) m/z C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 606 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 203: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 606 (MH<sup>+</sup>).

5 Ejemplo 204: 2-(4-alilpiperazin-1-il)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 618 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 205: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 620 (MH<sup>+</sup>).

10 Ejemplo 206: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 606 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 207: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 592 (MH<sup>+</sup>).

15 Ejemplo 208: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(4-oxopiperidin-1-il)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 591 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 209: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 581 (MH<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 210: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(4-metilbenciloxiamino)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 629 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 211: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2-metoxibenciloxiamino)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S: 645 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 212: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(propilamino)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 551 (MH<sup>+</sup>).

25 Ejemplo 213: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(etil(metil)amino)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 551 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 214: 2-(alil(metil)amino)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 563 (MIS).

30 Ejemplo 215: 2-(terc-butilamino)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 565 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 216: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(isobutilamino)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 565 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 217: 2-(butilamino)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 565 (MH<sup>+</sup>).

35 Ejemplo 218: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(isopropil(metil)amino)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 565 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 219: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(4-formilpiperazin-1-il)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S: 606 (MH<sup>+</sup>).

40 Ejemplo 220: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 606 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 221: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(4-formil-1,4-diazepan-1-il)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S: 620 (MH<sup>+</sup>).

45 Ejemplo 222: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(etil(2-hidroxietil)amino)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 581 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 223: (S)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 579 (MH<sup>+</sup>).

- Ejemplo 224: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2,6-dimetilmorfolino)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{34}N_6O_6S$ : 607 ( $MH^+$ ).
- Ejemplo 225: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2-metilbencilamino)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{32}H_{32}N_6O_5S$ : 613 ( $MH^+$ ).
- 5 Ejemplo 226: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2-metoxi-etilamino)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{27}H_{30}N_6O_5S$ : 567 ( $MH^+$ ).
- Ejemplo 227: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(tiazolidin-3-il)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{27}H_{28}N_6O_5S_2$ : 581 ( $MH^+$ ).
- Ejemplo 228: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{34}N_6O_6S$ : 607 ( $MH^+$ ).
- Ejemplo 229: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2-fenilpropilamino)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{33}H_{34}N_6O_5S$ : 627 ( $MH^+$ ).
- 15 Ejemplo 230: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(isobutil(metil)amino)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{29}H_{34}N_6O_5S$ : 579 ( $MH^+$ ).
- Ejemplo 231: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(fenilamino)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{28}N_6O_5S$ : 585 ( $MH^+$ ).
- Ejemplo 232: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2-propilfenilamino)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{33}H_{34}N_6O_5S$ : 627 ( $MH^+$ ).
- 20 Ejemplo 233: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2-isopropilfenilamino)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{33}H_{34}N_6O_5S$ : 627 ( $MH^+$ ).
- Ejemplo 234: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2-fluoro-4-metilfenilamino)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{31}H_{29}FN_6O_5S$ : 617 ( $MH^+$ ).
- 25 Ejemplo 235: 2-(4-clorofenilamino)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{27}ClN_6O_5S$ : 619 ( $MH^+$ ).
- Ejemplo 236: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2-metoxifenilamino)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{31}H_{30}N_6O_6S$ : 615 ( $MH^+$ ).
- 30 Ejemplo 237: 2-(3-clorofenilamino)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{27}ClN_6O_5S$ : 619 ( $MH^+$ ).
- Ejemplo 238: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2,3-dimetilfenilamino)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{32}H_{32}N_6O_5S$ : 613 ( $MH^+$ ).
- Ejemplo 239: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2-fluorofenilamino)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{27}FN_6O_5S$ : 603 ( $MH^+$ ).
- 35 Ejemplo 240: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(3-fluorofenilamino)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{27}FN_6O_5S$ : 603 ( $MH^+$ ).
- Ejemplo 241: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(tiofen-2-ilmetilamino)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{29}H_{28}N_6O_5S_2$ : 605 ( $MH^+$ ).
- Ejemplo 242: 2-(ciclohexil(etil)amino)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{32}H_{38}N_6O_5S$ : 619 ( $MH^+$ ).
- Ejemplo 243: 2-((ciclopropilmetil)(propil)amino)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{31}H_{36}N_6O_5S$ : 605 ( $MH^+$ ).
- 45 Ejemplo 244: 2-(alil(ciclopentil)amino)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{32}H_{36}N_6O_5S$ : 617 ( $MH^+$ ).
- Ejemplo 245: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(etil(isopropil)amino)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{29}H_{34}N_6O_5S$ : 579 ( $MH^+$ ).
- Ejemplo 246: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamin))quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(etil(fenil)amino)acetamida. MS (EI)

m/z C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 613 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 247: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2-metilpirrolidin-1-il)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 577 (MH<sup>+</sup>).

5 Ejemplo 248: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2-metilpiperidin-1-il)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 591 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 249: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(piridin-2-ilmetilamino)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 600 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 250: 2-(bencil(metil)amino)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 613 (MH<sup>+</sup>).

10 Ejemplo 251: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(1-feniletilamino)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 613 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 252: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(3-metilpiperidin-1 il)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 591 (MH<sup>+</sup>).

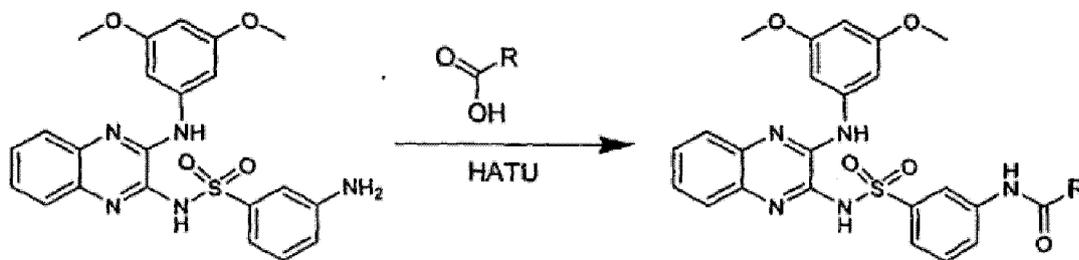
15 Ejemplo 253: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(4-metilpiperidin-1 il)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 591 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 254: 2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 625 (MH<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 255: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 605 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 256: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(3-hidroxibencilamino)acetamida. MS (EI) m/z C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 615 (MH<sup>+</sup>).

Procedimiento general de acilación de biblioteca 1



25 En un vial de 2 dram se añadieron 3-amino-N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (54 mg, 0,12 mmol), preparada utilizando procedimientos similares a aquellos que se describen en el Ejemplo 15, DMA (2 ml) y el ácido carboxílico deseado (0,17 mmol). Se añadieron DIEA (70 µl, 0,4 mmol) seguido por HATU (53 mg, 0,14 mmol) al vial y la mezcla de la reacción se agitó a 50 °C durante toda la noche. Se utilizó HPLC preparativa de fase inversa para aislar el producto deseado directamente a partir de la mezcla de reacción cruda. Se utilizó HPLC preparativa de fase inversa Waters Fractionlynx; equipada con una columna Waters SunFire Prep C18, OCD 5 µM, 30 X 70 mm y haciendo correr un gradiente 5-100 % con un sistema de disolvente binario de acetato de amonio 25 mM en agua/acetonitrilo; para llevar a cabo la purificación.

Los siguientes compuestos del título se prepararon de acuerdo al Procedimiento General de Acilación de Biblioteca 1.

35 Ejemplo 257: N-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)morfolina-4-carboxamida: MS (EI) m/z para C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 567 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 258: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida. MS (EI) m/z para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 535,1 (MH<sup>+</sup>).

40 Ejemplo 259: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)propionamida. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 12,37 (s,1H), 10,20 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 (t, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,41-7,34 (m, 4H), 6,24 (t, 1H), 3,76 (s, 6H), 2,36-2,31 (dd, 2H), 1,10 (s, 1H), 1,08 (s, 1H), 1,06 (s, 1H); MS (EI) m/z C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 508,6 (MH<sup>+</sup>).

- Ejemplo 260: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)piridazina-4-carboxamida. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 11,01 (s, 1H), 9,66 (dd, 1H), 9,52 (dd, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 4H), 6,24 (t, 1H), 3,75 (s, 6H); MS (EI) m/z C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S: 558,6 (MH<sup>+</sup>).
- 5 Ejemplo 261: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-metilnicotinamida. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 10,78 ppm (s, 1H), 8,90 ppm (s, 1H), 8,58-8,57 ppm (dd, 2H), 7,90-7,86 (m, 4H), 7,60-7,56 ppm (m, 2H), 7,42-7,34 (m, 5H), 6,23 ppm (t, 1H), 3,74 ppm (s, 6H), 2,57 ppm (s, 3H); MS (EI) m/z C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 570,6 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 262: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(o-toliloxi)acetamida. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 12,37 ppm (s, 1H), 10,41 ppm (s, 1H), 8,90 ppm (s, 1H), 8,41 ppm (s, 1H), 7,93 ppm (s, 1H), 7,90-7,8 (m, 2H), 7,59-7,53 ppm (m, 2H), 7,42-7,33 ppm (m, 4H), 7,17-7,12 ppm (m, 2H), 6,89-6,85 ppm (m, 2H), 6,24 ppm (t, 1H), 4,74 ppm (s, 2H), 3,76 ppm (s, 6H), 2,33 ppm (s, 2H); MS (EI) m/z C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 599,7 (MH<sup>+</sup>).
- 10 Ejemplo 263: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-3-metoxi-4-metilbenzamida. MS (EI) m/z C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 600 (MH<sup>+</sup>).
- 15 Ejemplo 264: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-3-metoxi-4-metilbenzamida. MS (EI) m/z C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 557 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 265: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)tiazol-4-carboxamida. MS (EI) m/z C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 563 (MH<sup>+</sup>).
- 20 Ejemplo 266: 2-bromo-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)tiofeno-3-carboxamida. MS (EI) m/z C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 640 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 267: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)pivalamida. MS (EI) m/z C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 536 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 268: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)pent-4-enamida. MS (EI) m/z C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 534 (MH<sup>+</sup>).
- 25 Ejemplo 269: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 556 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 270: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)butiramida. MS (EI) m/z C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 522 (MH<sup>+</sup>).
- 30 Ejemplo 271: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-meoxiacetamida. MS (EI) m/z C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 524 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 272: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)ciclobutanecarboxamida. MS (EI) m/z C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 534 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 273: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-metilciclopropanocarboxamida. MS (EI) m/z C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 534 (MH<sup>+</sup>).
- 35 Ejemplo 274: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-1-metilciclopropanocarboxamida. MS (EI) m/z C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 534 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 275: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-3-metilbutanamida. MS (EI) m/z C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 536 (MH<sup>+</sup>).
- 40 Ejemplo 276: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-etoxiacetamida. MS (EI) m/z C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 538 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 277: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-3-metoxipropanamida. MS (EI) m/z C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 538 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 278: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-hidroxiacetamida. MS (EI) m/z C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 510 (MH<sup>+</sup>).
- 45 Ejemplo 279: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)isobutiramida. MS (EI) m/z C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 522 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 280: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-1-hidroxiciclopropanocarboxamida. MS (EI) m/z C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 536 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 281: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)furan-3-carboxamida. MS (EI) m/z

- $C_{27}H_{23}N_5O_6S$ : 546 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 282: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)tetrahidrofuran-3-carboxamida. MS (EI) m/z  $C_{27}H_{27}N_5O_6S$ : 550 (MH<sup>+</sup>).
- 5 Ejemplo 283: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2 il)sulfamoil)fenil)tetrahidrofuran-2-carboxamida. MS (EI) m/z  $C_{27}H_{27}N_5O_6S$ : 550 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 284: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)furan-2-carboxamida. MS (EI) m/z  $C_{27}H_{23}N_5O_6S$ : 546 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 285: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)isonicotinamida. MS (EI) m/z  $C_{28}H_{24}N_6O_5S$ : 557 (MH<sup>+</sup>).
- 10 Ejemplo 286: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-1H-pirrole-2-carboxamida. MS (EI) m/z  $C_{27}H_{24}N_6O_5S$ : 545 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 287: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)pirazina-2-carboxamida. MS (EI) m/z  $C_{27}H_{23}N_7O_5S$ : 558 (MH<sup>+</sup>).
- 15 Ejemplo 288: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-1-metil-1H-pirrole-2-carboxamida. MS (EI) m/z  $C_{28}H_{26}N_6O_5S$ : 559 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 289: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-5-metilisoxazol-3-carboxamida. MS (EI) m/z  $C_{27}H_{24}N_6O_6S$ : 561 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 290: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)tiofeno-2-carboxamida. MS (EI) m/z  $C_{27}H_{23}N_5O_5S_2$ : 562 (MH<sup>+</sup>).
- 20 Ejemplo 291: (S)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-1-metilpirrolidina-2-carboxamida. MS (EI) m/z  $C_{28}H_{30}N_6O_5S$ : 563 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 292: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-metilbenzamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{27}N_5O_5S$ : 570 (MH<sup>+</sup>).
- 25 Ejemplo 293: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-fenilacetamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{27}N_5O_5S$ : 570 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 294: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-3-metilpicolinamida. MS (EI) m/z  $C_{29}H_{26}N_6O_5S$ : 571 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 295: N-(3-(NV (3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(piridin-3-il)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{29}H_{26}N_6O_5S$ : 571 (MH<sup>+</sup>).
- 30 Ejemplo 296: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-6-hidroxipicolinamida. MS (EI) m/z  $C_{28}H_{24}N_6O_6S$ : 573 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 297: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-fluorobenzamida MS (EI) m/z  $C_{29}H_{24}FN_5O_5S$ : 574 (MH<sup>+</sup>).
- 35 Ejemplo 298: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-4-fluorobenzamida. MS (EI) m/z  $C_{29}H_{24}FN_5O_5S$ : 574 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 299: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-3-fluorobenzamida. MS (EI) m/z  $C_{29}H_{24}FN_5O_5S$ : 574 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 300: 2-ciclohexil-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{33}N_5O_5S$ : 576 (MH<sup>+</sup>).
- 40 Ejemplo 301: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2-oxociclopentil)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{29}H_{29}N_5O_6S$ : 576 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 302: 4-ciclopropil-N-(3 (N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-4-oxobutanamida. MS (EI) m/z  $C_{29}H_{29}N_5O_6S$ : 576 (MH<sup>+</sup>).
- 45 Ejemplo 303: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-3-oxociclohexanocarboxamida. MS (EI) m/z  $C_{29}H_{29}N_5O_6S$ : 576 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 304: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-3-(piridin-3-il)propanamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{28}N_6O_5S$ : 585 (MH<sup>+</sup>).

- Ejemplo 305: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-metoxibenzamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{27}N_5O_6S$ : 586 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 306: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-3-metoxibenzamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{27}N_5O_6S$ : 586 (MH<sup>+</sup>).
- 5 Ejemplo 307: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-fenoxiacetamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{27}N_5O_6S$ : 586 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 308: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-4-metoxibenzamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{27}N_5O_6S$ : 586 (MH<sup>+</sup>).
- 10 Ejemplo 309: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(4-fluorofenil)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{26}FN_5O_5S$ : 588 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 310: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{26}FN_5O_5S$ : 588 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 311: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(3-fluorofenil)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{26}FN_5O_5S$ : 588 (MH<sup>+</sup>).
- 15 Ejemplo 312: 2-cloro-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)benzamida. MS (EI) m/z  $C_{29}H_{24}ClN_5O_5S$ : 590 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 313: 4-cloro-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)benzamida. MS (EI) m/z  $C_{29}H_{24}ClN_5O_5S$ : 590 (MH<sup>+</sup>).
- 20 Ejemplo 314: 3-cloro-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)benzamida. MS (EI) m/z  $C_{29}H_{24}ClN_5O_5S$ : 590 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 315: (1R,2R)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-fenilciclopropanocarboxamida. MS (EI) m/z  $C_{32}H_{29}N_5O_5S$ : 596 (MH<sup>+</sup>).
- 25 Ejemplo 316: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-1-fenilciclopropanocarboxamida. MS (EI) m/z  $C_{32}H_{29}N_5O_5S$ : 596 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 317: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(1H-imidazol-4-il)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{27}H_{25}N_7O_5S$ : 560 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 318: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-4-metoxi-2-metilbenzamida. MS (EI) m/z  $C_{31}H_{29}N_5O_6S$ : 600 (MH<sup>+</sup>).
- 30 Ejemplo 319: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(4-fluorofenoxi)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{26}FN_5O_6S$ : 604 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 320: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{26}FN_5O_6S$ : 604 (MH<sup>+</sup>).
- 35 Ejemplo 321: 2-(4-clorofenil)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{26}ClN_5O_5S$ : 604 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 322: 2-(2-clorofenil)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{26}ClN_5O_5S$ : 604 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 323: 2-(3-clorofenil)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{26}ClN_5O_5S$ : 604 (MH<sup>+</sup>).
- 40 Ejemplo 324: 1-acetil-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)piperidina-4-carboxamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{32}N_6O_6S$ : 605 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 325: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(piridin-4-il)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{29}H_{26}N_6O_5S$ : 571 (MH<sup>+</sup>).
- 45 Ejemplo 326: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(piridin-2-il)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{29}H_{26}N_6O_5S$ : 571 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 327: 2,4-dicloro-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)benzamida. MS (EI) m/z  $C_{29}H_{23}Cl_2N_5O_5S$ : 624 (MH<sup>+</sup>).

- Ejemplo 328: 3,4-dicloro-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)benzamida. MS (EI) m/z  $C_{29}H_{23}Cl_2N_5O_5S$ : 624 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 329: 2,5-dicloro-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)benzamida. MS (EI) m/z  $C_{29}H_{23}Cl_2N_5O_5S$ : 624 (MH<sup>+</sup>).
- 5 Ejemplo 330: 3,5-dicloro-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)benzamida. MS (EI) m/z  $C_{29}H_{23}Cl_2N_5O_5S$ : 624 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 331: 2,3-dicloro-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)benzamida. MS (EI) m/z  $C_{29}H_{23}Cl_2N_5O_5S$ : 624 (MH<sup>+</sup>).
- 10 Ejemplo 332: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)pentanamida. MS (EI) m/z  $C_{27}H_{29}N_5O_5S$ : 536 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 333: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-metilbutanamida. MS (EI) m/z  $C_{27}H_{29}N_5O_5S$ : 536 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 334: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)1H-imidazol-2-carboxamida. MS (EI) m/z  $C_{26}H_{23}N_7O_5S$ : 546 (MH<sup>+</sup>).
- 15 Ejemplo 335: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-1H-imidazol-4-carboxamida. MS (EI) m/z  $C_{26}H_{23}N_7O_5S$ : 546 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 336: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)isoxazol-5-carboxamida. MS (EI) m/z  $C_{26}H_{22}N_6O_6S$ : 547 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 337: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-3,3-dimetilbutanamida. MS (EI) m/z  $C_{28}H_{31}N_5O_5S$ : 550 (MH<sup>+</sup>).
- 20 Ejemplo 338: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-metilpentanamida. MS (EI) m/z  $C_{28}H_{31}N_5O_5S$ : 550 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 339: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2,2-dimetilbutanamida. MS (EI) m/z  $C_{28}H_{31}N_5O_5S$ : 550 (MH<sup>+</sup>).
- 25 Ejemplo 340: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-4-metilpentanamida. MS (EI) m/z  $C_{28}H_{31}N_5O_5S$ : 550 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 341: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)pirimidina-5-carboxamida. MS (EI) m/z  $C_{27}H_{23}N_7O_5S$ : 558 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 342: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-3-metilfuran-2-carboxamida. MS (EI) m/z  $C_{28}H_{25}N_5O_6S$ : 560 (MH<sup>+</sup>).
- 30 Ejemplo 343: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)tiofeno-3-carboxamida. MS (EI) m/z  $C_{27}H_{23}N_5O_5S_2$ : 562 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 344: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-3-oxociclopentanecarboxamida. MS (EI) m/z  $C_{28}H_{27}N_5O_6S$ : 562 (MH<sup>+</sup>).
- 35 Ejemplo 345: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2-metoxietoxi)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{27}H_{29}N_5O_7S$ : 568 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 346: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-4-metilbenzamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{29}N_5O_5S$ : 570 (MH<sup>+</sup>).
- 40 Ejemplo 347: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(3-metilisoxazol-4-il)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{28}H_{26}N_6O_6S$ : 575 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 348: 3-ciclopentil-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)propanamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{33}N_5O_5S$ : 576 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 349: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-o-tolilacetamida. MS (EI) m/z  $C_{31}H_{29}N_5O_5S$ : 584 (MH<sup>+</sup>).
- 45 Ejemplo 350: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-metoxinicotinamida. MS (EI) m/z  $C_{29}H_{26}N_6O_6S$ : 587 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 351: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-4-fluoro-3-metilbenzamida. MS (EI)

m/z C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 588 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 352: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-3-fluoro-2-metilbenzamida. MS (EI)  
m/z C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 588 (MH<sup>+</sup>)

5 Ejemplo 353: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-3-fluoro-4-metilbenzamida. MS (EI)  
m/z C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 588 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 354: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-fluoro-5-metilbenzamida. MS (EI)  
m/z C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 588 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 355: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-5-fluoro-2-metilbenzamida. MS (EI)  
m/z C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 588 (MH<sup>+</sup>)

10 Ejemplo 356: 6-cloro-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)nicotinamida. MS (EI) m/z  
C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 591 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 357: 2-cloro-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)nicotinamida. MS (EI) m/z  
C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 591 (MH<sup>+</sup>).

15 Ejemplo 358: 2-cloro-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)isonicotinamida. MS (EI) m/z  
C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 591 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 359: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-4-(dimetilamino)benzamida. MS (EI)  
m/z C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 599 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 360: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-3-(dimetilamino)benzamida. MS (EI)  
m/z C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 599 (MH<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 361: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida.  
MS (EI) m/z C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S: 600 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 362: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(m-toliloxi)acetamida. MS (EI) m/z  
C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 600 (MH<sup>+</sup>).

25 Ejemplo 363: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(4-metoxifenil)acetamida. MS (EI)  
m/z C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 600 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 364: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(2-metoxifenil)acetamida. MS (EI)  
m/z C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 600 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 365: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(3-metoxifenil)acetamida. MS (EI)  
m/z C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 600 (MH<sup>+</sup>).

30 Ejemplo 366: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-metoxi-4-metilbenzamida. MS (EI)  
m/z C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 600 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 367: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-3-fluoro-4-metoxibenzamida. MS (EI)  
m/z C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 604 (MH<sup>+</sup>)

35 Ejemplo 368: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-fluoro-6-metoxibenzamida. MS (EI)  
m/z C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 604 (MH<sup>+</sup>)

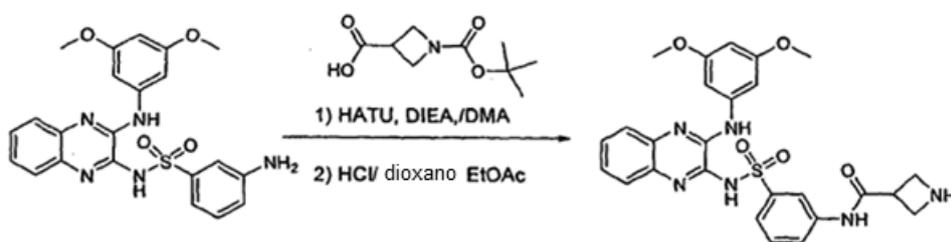
Ejemplo 369: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-3-(4-metoxifenil)propanamida. MS  
(EI) m/z C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 614 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 370: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-3-(2-metoxifenil)propanamida. MS  
(EI) m/z C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 614 (MH<sup>+</sup>).

40 Ejemplo 371: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-3-(3-metoxifenil)propanamida. MS  
(EI) m/z C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 614 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 372

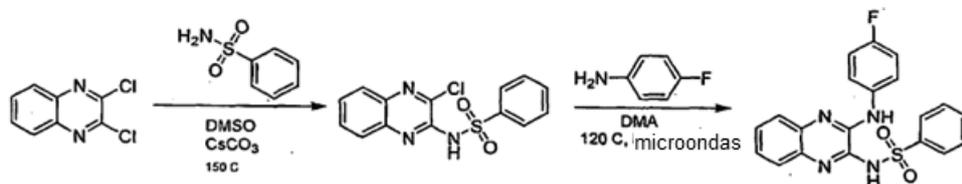
N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)azetidina-3-carboxamida.



5 En un vial de 20 ml se añadió 3-amino-N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (0,24 mmol, 1 equivalente), preparada utilizando procedimientos similares a aquellos que se describen en el Ejemplo 15, DMA (5 ml) y ácido 1-(tercbutoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico (0,336 mmol, 1,4 equivalente). Se añadieron base de Hunig (0,792 mmol, 3,3 equivalentes) y HATU (0,288 mmol, 1,2 equivalentes) al vial y la mezcla de la reacción después se agitó a temperatura ambiente, durante toda la noche. La finalización de la reacción se indicó por LCMS. Se eliminó el disolvente por evaporación rotatoria. La mezcla cruda se pasó a la etapa siguiente sin purificación adicional. El residuo se suspendió en 5 ml de acetato de etilo y se enfrió en un baño con hielo. Una solución de HCl 4 N en dioxano (3 ml, 5 equivalentes) se añadió con agitación. La mezcla de la reacción después se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los materiales sólidos se recolectaron por filtración, se lavaron con acetato de etilo después se purificaron además por HPLC preparativa de fase inversa (acetato de amonio/ACN). Se utilizó HPLC preparativa de fase inversa Waters Fractionlynx; equipada con una columna Waters SunFire Prep C18, OCD 5 µM, 30 X 70 mm y haciendo correr un gradiente 5-100 % con un sistema de disolvente binario de acetato de amonio 25 mM en agua/acetonitrilo; para llevar a cabo la purificación. Se obtuvo N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)azetidina-3-carboxamida (26 mg, 20%). <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 10,26 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,25 (t, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,30-7,28 (dd, 1H), 7,14-7,11 (m, 2H), 6,14 (t, 1H), 4,09 (d, 4H), 3,78 (s, 6H); MS (EI) m/z C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 535,6 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 373

20 N-(3-(4-fluorofenilamino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida



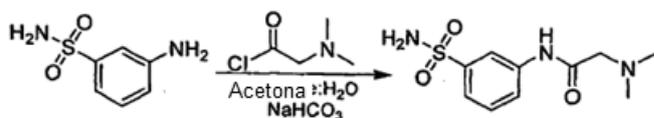
25 Un matraz se cargó con 2,3-dicloroquinoxalina (3,5 g, 18 mmol), 85 ml de dimetilsulfóxido, benceno sulfonamida (2,8 g, 18 mmol), y carbonato de cesio (5,8 g, 18 mmol). La mezcla de la reacción se agitó bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 15 horas a 150 °C, después de cuyo tiempo, la misma se transfirió a un embudo de separación y se añadieron 100 ml de agua. Después se añadió HCl concentrado para acidificar la mezcla de la reacción hasta pH<2. La capa acuosa posteriormente se lavó tres veces con 90 ml de acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo después se lavaron dos veces con 150 ml de agua, tres veces con 100 ml de salmuera y después se secaron sobre sulfato de sodio. El acetato de etilo se eliminó en un evaporador rotatorio. Se formó una suspensión añadiendo acetato de etilo y diclorometano al producto crudo secado, la filtración produjo N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida que se utilizó sin purificación adicional. MS (EI) m/z C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 319,9 (MH<sup>+</sup>).

35 Un recipiente de reacción de microondas CEM se cargó con N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (52 mg, 0,16 mmol), preparada utilizando procedimientos similares a aquellos descritos en la etapa anterior, 4-fluoroanilina (36 mg, 0,32 mmol), y 0,8 ml de dimetilacetamida. El recipiente se selló y la mezcla de la reacción se calentó bajo radiación de microondas durante 25 m a 120 °C en un instrumento de microondas CEM Discover. Se añadió metanol (1 ml) a la mezcla de la reacción y después de 20 minutos el producto precipitó de la solución. La filtración produjo N-(3-(4-fluorofenilamino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (39 mg, 62 %). <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,30 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,16-8,10 (d, 2H), 8,02-7,90 (m, 3H), 7,68-7,58 (m, 3H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,25-7,16 (m, 2H); MS (EI) m/z C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 395,0 (MH<sup>+</sup>).

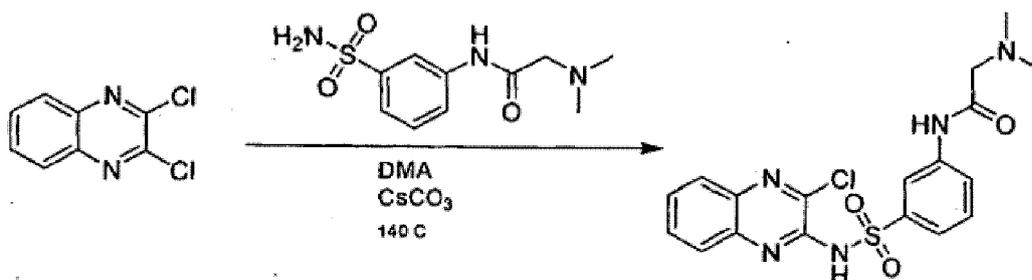
40 Ejemplo 374

N-(3-(N-(3-cloroquinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida

Esquema A



Esquema B



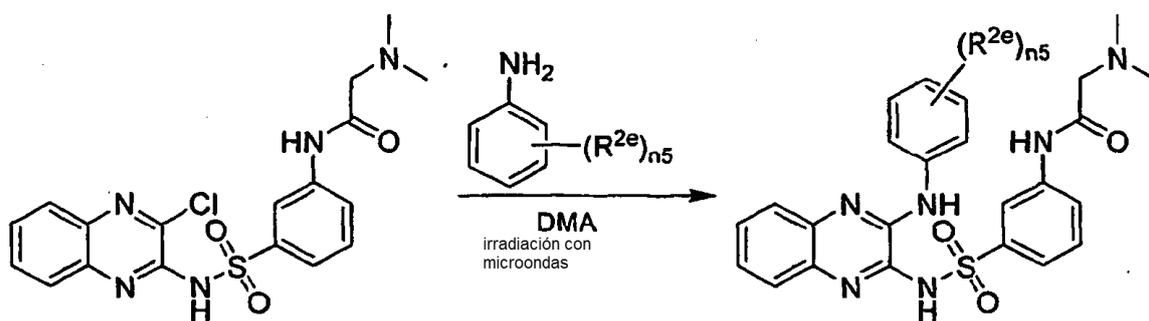
Esquema A

- 5 Un matraz se cargó con 3-aminobenceno sulfonamida (3,3 g, 19 mmol), y 20 ml de 1:1 acetona:H<sub>2</sub>O. La solución se agitó a temperatura ambiente hasta que se disolvió la aminobenceno sulfonamida. El matraz después se enfrió en un baño con hielo y se añadió cloruro de dimetilamino-acetilo HCl (4,6 g, 29 mmol). A la suspensión resultante se añadió bicarbonato de sodio (4,8 g, 57 mmol) durante un período de 15 m. Después de 30 min la reacción se eliminó del baño con hielo y se permitió que se agite a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de la reacción
- 10 después se filtró y se lavó con metanol y acetonitrilo. El filtrado se secó en un evaporador rotatorio para producir 2-(dimetilamino)-N-(3-sulfamoilfenil)acetamida, que se pasó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (EI) m/z C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 258,0 (MH<sup>+</sup>).

Esquema B

- 15 Un matraz se cargó con dicloroquinoxalina (1,0 g, 5,8 mmol), 10 ml de dimetilacetamida, 2-(dimetilamino)-N-(3-sulfamoilfenil)acetamida (0,70 g, 2,7 mmol), y carbonato de cesio (1,8 g, 5,5 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 3 horas a 140 °C. y después se filtró. El disolvente se evaporó del nitrato en un evaporador rotatorio para producir (N-(3-(N-(3-cloroquinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida) que se pasó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (EI) m/z C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 420,0 (MH<sup>+</sup>).

## Procedimiento General de Aminación 1a



- 20 Un recipiente de reacción de microondas CEM se cargó con N-(3-(N-(3-cloroquinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida (30 mg, 0,071 mmol), preparada utilizando procedimientos similares a aquellos que se describen en el Ejemplo 374, la anilina deseada (16 mg, 0,14 mmol, 2 equivalentes), y 0,5 ml de dimetilacetamida. El recipiente se selló y la mezcla de la reacción se calentó bajo radiación de microondas durante 70 m a 140 °C en un instrumento de microondas CEM Discover. Después se eliminó el disolvente por evaporación rotatoria. La purificación del producto final se logró por HPLC preparativa de fase inversa con los eluyentes NH<sub>4</sub>OAc acuoso 25 mM /ACN hasta el producto deseado.
- 25

Los siguientes compuestos se prepararon se acuerdo al Procedimiento General de Aminación 1a anterior.

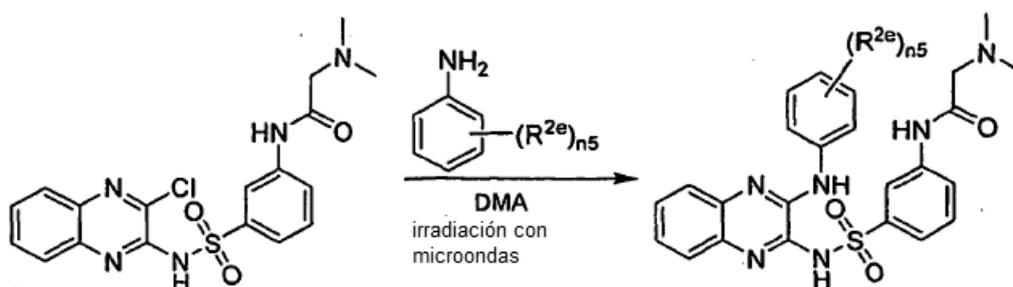
- 30 Ejemplo 375: 2-(dimetilamino)-N-(3-(N-(3-(3-fluorofenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida.. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9,40 ppm (s, 1H), 8,43 ppm (s, 1H), 8,22 ppm (s, 1H), 8,07-8,02 ppm (d, 1H), 7,97-7,93 ppm (d, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,53-7,48 ppm (t, 1H), 7,45-7,36 ppm (m, 4H), 7,35-7,28 ppm (m, 2H), 6,84-6,77 ppm (t, 1H),

3,10 ppm (s, 2H), 2,38 ppm (s, 6H); MS (EI) m/z  $C_{24}H_{23}FN_6O_3S$ : 495 (MH).

Ejemplo 376: 2-(dimetilamino)-N-(3-(N-(3-(4-fluorofenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{24}H_{23}FN_6O_3S$ : 495 (MH<sup>+</sup>).

5 Ejemplo 377: N-(3-(N-(3-(4-cloro-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{24}H_{23}ClN_6O_3S$ : 511 (MH<sup>+</sup>).

Procedimiento de Aminación General 1b



10 Un recipiente de reacción de microondas CEM se cargó con N-(3-(N-(3-cloroquinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida (62 mg, 0,147 mmol), preparada utilizando procedimientos similares a aquellos en el Ejemplo 374, la anilina deseada (0,567 mmol, 4 equivalentes), y 1,0 ml de tolueno. El recipiente se selló y la mezcla de la reacción se calentó bajo radiación de microondas durante 60 min a 180 °C en un instrumento de microondas CEM Discover. Se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio. La purificación del producto final se logró por HPLC preparativa con  $NH_4OAc/ACN$  como eluyente para producir el producto deseado.

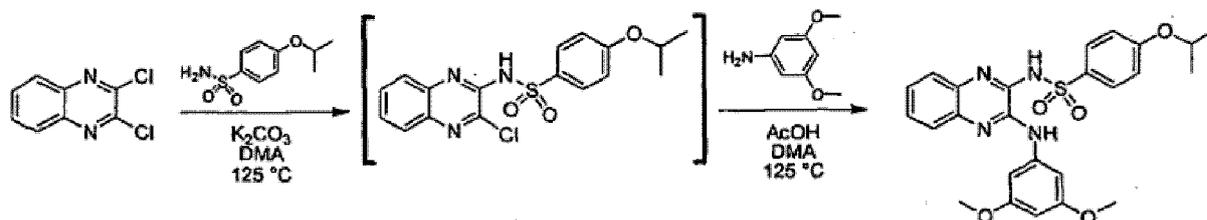
15 Los siguientes compuestos se prepararon se acuerdo al Procedimiento de Aminación General 1b anterior.

Ejemplo 378: N-(3-(N-(3-(3-cloro-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-2-(dimetilamino)acetamida. MS (EI) m/z  $C_{24}H_{23}ClN_6O_3S$ : 511 (MH<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 379: 2-(dimetilamino)-N-(3-(N-(3-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. 2-(dimetilamino)-N-(3-(N-(3-(4-fluoro-3-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil). <sup>1</sup>H-RMN (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,47 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,91-7,87 (d, 1H), 7,80-7,73 (m, 2H), 7,66-7,63 (d, 1H), 7,53-7,47 (t, 1H), 7,43-7,30 (m, 4H), 7,10-7,04 (t, 1H), 6,55-5,95 (br s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,12 (s, 2H), 2,39 (s, 6H), 2,08 (s, 3H(AcOH)); MS (EI) m/z  $C_{25}H_{25}FN_6O_4S$ : 525 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 380

N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-4-isopropoxibencenosulfonamida



25 N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-4-isopropoxibencenosulfonamida. Una solución de 2,3-dicloroquinoxalina (2,0 ml, 0,38 M) se combinó con  $K_2CO_3$  (105 mg, 0,76 mmol) en un vial de vidrio. Se añadió una solución de 4-isopropoxibenceno sulfonamida (1,75 ml, 0,43 M) y la solución se agitó durante toda la noche a 125 °C. Después de enfriar, se añadieron ácido acético (45 ml, 0,79 mmol) y 3,5-dimetoxianilina (230 mg, 1,5 mmol).  
 30 La mezcla de la reacción se agitó nuevamente a 125 °C durante toda la noche. Con el enfriamiento, la mezcla de la reacción se diluyó con 8 ml de metanol y después 8 ml de agua. Se recolectó el precipitado por filtración y se recristalizó a partir de N,N-dimetilacetamida/agua para dar N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-4-isopropoxi-bencenosulfonamida (45 mg, 12%). <sup>1</sup>H-RMN (400MHz,  $d_6$ -DMSO): 12,16 (bs, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,92 (bs, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,07 (d, 2H), 6:24 (s, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,76 (s, 6H), 1,27 (d, 6H); MS (EI) m/z  $C_{25}H_{26}N_4O_5S$ : 495 (MH<sup>+</sup>).

35 Los Ejemplos 381-411 se sintetizaron procediendo como más arriba en el Ejemplo 423. En los casos donde el producto no precipitó, la mezcla se purificó por HPLC de fase inversa.

- Ejemplo 381: 3-cloro N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-4-metilbencenosulfonamida.  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $d_6$ -DMSO): 12,31 (bs, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,92 (bs, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,43-7,33 (m, 4H), 6,24 (t, 1H), 3,76 (s, 6H), 2,39 (s, 3H); MS (EI) m/z  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ : 485 ( $\text{MH}^+$ ).
- 5 Ejemplo 382: N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2 il)naftaleno-1-sulfonamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  487 ( $\text{MH}^+$ ).
- Ejemplo 383: N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin 2-il)-4-fluorobencenosulfonamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}$ : 455 ( $\text{MH}^+$ ).
- Ejemplo 384: N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-3-fluorobencenosulfonamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}$ : 455 ( $\text{MH}^+$ ).
- 10 Ejemplo 385: N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : 505 ( $\text{MH}^+$ ).
- Ejemplo 386: N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : 505 ( $\text{MH}^+$ ).
- 15 Ejemplo 387: N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-4-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ : 521 ( $\text{MH}^+$ ).
- Ejemplo 388: N-(4-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)acetamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ : 494 ( $\text{MH}^+$ ).
- Ejemplo 389: N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-0-fluoro-2-metilbencenosulfonamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}$ : 469 ( $\text{MH}^+$ ).
- 20 Ejemplo 390: N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-2-metilbencenosulfonamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : 451 ( $\text{MH}^+$ ).
- Ejemplo 391: 2-cloro-N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ : 471 ( $\text{MH}^+$ ).
- 25 Ejemplo 392: N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-3,5-difluorobencenosulfonamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : 473 ( $\text{MH}^+$ ).
- Ejemplo 393: 3,5-dicloro-N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : 505 ( $\text{MH}^+$ ).
- Ejemplo 394: N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-3-fluoro-4-metilbencenosulfonamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}$ : 469 ( $\text{MH}^+$ ).
- 30 Ejemplo 395: N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : 505 ( $\text{MH}^+$ ).
- Ejemplo 396: 4-ciano-N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ : 462 ( $\text{MH}^+$ ).
- 35 Ejemplo 397: N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2 il)-1-fenilmetanosulfonamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : 451 ( $\text{MH}^+$ ).
- Ejemplo 398: 4,5-dicloro-N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)tiofeno-2-sulfonamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ : 511 ( $\text{MH}^+$ ).
- Ejemplo 399: 1-(3-clorofenil)-N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)metanosulfonamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ : 485 ( $\text{MH}^+$ ).
- 40 Ejemplo 400: N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-2,5-dimetiltiofeno-3-sulfonamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ : 471 ( $\text{MH}^+$ ).
- Ejemplo 401: N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-3,5-bis(trifluorometil)bencenosulfonamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : 573 ( $\text{MH}^+$ ).
- 45 Ejemplo 402: N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-4-fluoro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : 523 ( $\text{MH}^+$ ).
- Ejemplo 403: 5-cloro-N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida. MS (EI) m/z  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$ : 489 ( $\text{MH}^+$ ).

Ejemplo 404: 5-cloro-N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-2-metoxibencenosulfonamida. MS (EI) m/z  $C_{23}H_{21}ClN_4O_5S$ : 501 ( $MH^+$ ).

Ejemplo 405: 5-bromo N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-2-metoxibencenosulfonamida. MS (EI) m/z  $C_{23}H_{21}BrN_4O_5S$ : 545 ( $MH^+$ ).

5 Ejemplo 406: 2,5-dicloro-N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)tiófeno-3-sulfonamida. MS (EI) m/z  $C_{20}H_{16}Cl_2N_4O_4S_2$ : 511 ( $MH^+$ ).

Ejemplo 407: N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida. MS (EI) m/z  $C_{21}H_{21}N_5O_5S$ : 456 ( $MH^+$ ).

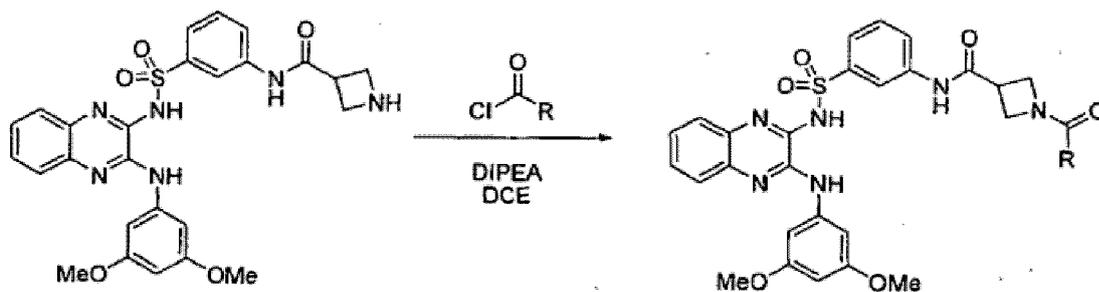
10 Ejemplo 408: N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-2,5-dimetoxibencenosulfonamida. MS (EI) m/z  $C_{24}H_{24}N_4O_6S$ : 497 ( $MH^+$ ).

Ejemplo 409: 3-cloro-N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-4-fluorobencenosulfonamida. MS (EI) m/z  $C_{22}H_{18}ClFN_4O_4S$ : 489 ( $MH^+$ ).

Ejemplo 410: 4-(difluorometoxi)-N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida MS (EI) m/z  $C_{23}H_{20}F_2N_4O_5S$ : 503 ( $MH^+$ ).

15 Ejemplo 411: N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-3-(metilsulfonyl)bencenosulfonamida. MS (EI) m/z  $C_{23}H_{22}N_4O_6S_2$ : 515 ( $MH^+$ ).

Procedimiento general de acilación 2



20 N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-sulfamoil)fenil)azetidina-3-carboxamida, preparada utilizando procedimientos similares a aquellos que se describen en el Ejemplo 372, se disolvió en 5 ml de DCE en un matraz de base redonda de 10 ml. DIEA (1,17 mmol, 5,0 equivalentes) después se añadió con agitación seguido por cloruro de ácido (0,47 mmol, 2,0 equivalentes). La reacción después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora o hasta su finalización por LCMS. Posteriormente se eliminó el disolvente bajo presión reducida en un evaporador rotatorio. El material crudo después se redisolvió en metanol. La purificación del producto final se logró por HPLC preparativa de fase inversa con los eluyentes  $NH_4OAc$  acuoso 25mM/CAN. Se utilizó HPLC preparativa de fase inversa Waters Fractionlynx; equipada con una columna Waters SunFire Prep C18, OCD 5  $\mu M$ , 30 X 70 mm y haciendo correr un gradiente 5-100 % con un sistema de disolventes binario de acetato de amonio 25 mM en agua/acetonitrilo; para llevar a cabo la purificación.

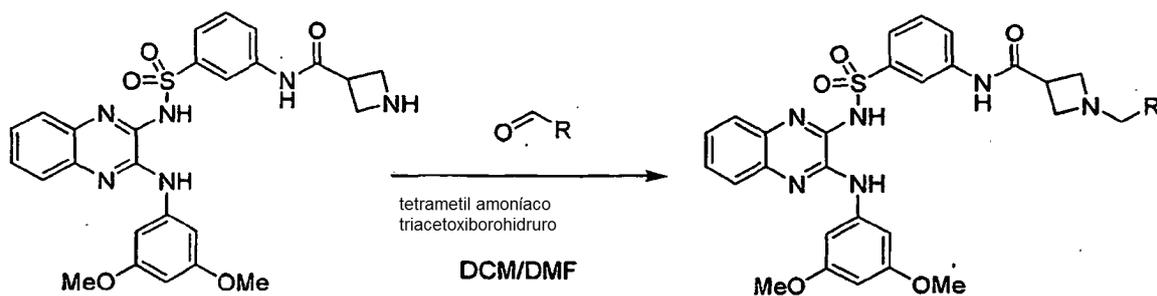
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo al procedimiento general de acilación 2.

30 Ejemplo 412: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-1-propionilazetidina-3-carboxamida.  $^1H$ -RMN (400MHz,  $d_6$ -DMSO): 12,40 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,60-7,45 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 4H), 6,24 (s, 1H), 4,26 (t, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 3,99 (t, 1H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,76 (s, 6H), 3,59-3,45 (m, 1H), 2,05 (dd, 2H), 0,95 (t, 3H); MS (EI) m/z  $C_{29}H_{30}N_6O_6S$ : 591 ( $MH^+$ ).

Ejemplo 413: 1-acetil-N-(3-((3-(3,5-bis(metoxi)-fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)azetidina-3-carboxamida. MS (EI) m/z  $C_{28}H_{28}N_6O_6S$ : 577 ( $MH^+$ )

Ejemplo 414: 1-(ciclopropanocarbonil)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)azetidina-3-carboxamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{30}N_6O_6S$ : 603 ( $MH^+$ ).

Procedimiento general de aminación reductora 1



5 A una solución de N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)azetidina-3-carboxamida (110 mg, 0,19 mmol), preparada utilizando procedimientos similares a aquellos que se describen en el Ejemplo 372, en 3 ml de DCE y 200  $\mu\text{l}$  de DMF, se añadió lentamente aldehído (0,77 mmol, 4,0 equivalentes) seguido por triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (1,16 mmol, 6,0 equivalentes). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. LC/MS indicó que la reacción se completó. Posteriormente se eliminó el disolvente bajo presión reducida en un evaporador rotatorio. El material crudo después se redisolvió en metanol. La purificación del producto final se logró por HPLC preparativa de fase inversa con los eluentes  $\text{NH}_4\text{OAc}$  acuoso 25nM/CAN. Se utilizó HPLC preparativa de fase inversa Waters Fractionlynx; equipada con una columna Waters SunFire Prep C 18, 10 OCD 5  $\mu\text{m}$ , 30 X 70 mm y haciendo correr un gradiente 5-100 % con un sistema de disolvente binario de acetato de amonio 25 mM en agua/acetonitrilo; para llevar a cabo la purificación.

Los siguientes compuestos del título se prepararon de acuerdo al Procedimiento general de aminación reductora 1.

15 Ejemplo 415: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-1-etilazetidina-3-carboxamida.  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $d_6$ -DMSO): 10,29 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,25 (t, 1H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,375-7,340 (m, 1H), 7,338-7,310 (d, 2H), 7,305-7,262 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,15 (t, 1H), 4,15-4,08 (m, 2H), 4,06-3,95 (m, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,12-3,04 (m, 2H), 1,03 (t, 3H); MS (EI)  $m/z$   $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ : 563 ( $\text{MH}^+$ ).

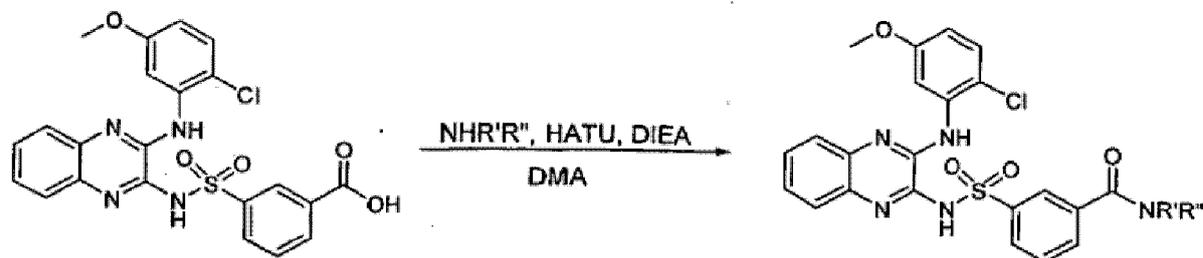
Ejemplo 416: 1-(ciclopropilmetil)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)azetidina-3-carboxamida. MS (EI)  $m/z$   $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ : 589 ( $\text{MH}^+$ ).

20 Ejemplo 417: 1-bencil N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)azetidina-3-carboxamida. MS (EI)  $m/z$   $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ : 625 ( $\text{MH}^+$ ).

Ejemplo 418: N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-1-(furan-2-ilmetil)azetidina-3-carboxamida. MS (EI)  $m/z$   $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$ : 615 ( $\text{MH}^+$ ).

25 Ejemplo 419: 1-((1H-imidazol-5-il)metil)-N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)azetidina-3-carboxamida. MS (EI)  $m/z$   $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$ : 615 ( $\text{MH}^+$ ).

Procedimiento general de formación de amida 1a



30 En un vial pequeño de 1 se añadió ácido 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il)sulfamoil)benzoico (61 mg, 0,13 mmol, 1,1 equivalentes), preparado utilizando procedimientos que se describen para el Ejemplo 100. El ácido se disolvió en DMA (1 ml) y después se añadió DIEA (42  $\mu\text{l}$ , 0,24 mmol, 2 equivalentes) a la solución. El reactivo de amina (1 ml de 0,12 M solución en DMA) se añadió a la solución con agitación seguido por HATU (64 mg, 0,17 mMol, 1,4 equivalentes). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Con la finalización indicada por análisis LCMS, se añadió 2 ml de metanol a la solución. Se utilizó HPLC preparativa de fase inversa para aislar el producto deseado. Se utilizó HPLC preparativa de fase inversa Waters Fractionlynx - equipada con una columna Waters SunFire Prep C18, 35 OCD 5 1.M, 30 X 70 mm y haciendo correr un gradiente 5-100 % con un sistema de disolvente binario de acetato de amonio 25 mM en agua/acetonitrilo - para llevar a cabo la purificación.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo al procedimiento general de formación de amida 1.

- 5 Ejemplo 420: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(3-(dimetilamino)propil)benzamida. 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(3-(dimetilamino)propil)benzamida: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 9,44 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,79 (t, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 3,82 (1H), 3,04 (m, 3H), 2,51 (m, 5H), 1,91 (s, 1H), 1,86 (m, 3H); MS (EI) m/z para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 569 (MH<sup>+</sup>).
- 10 Ejemplo 421: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(1-metilazetidín-3-il)benzamida. 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(1-metilazetidín-3-il)benzamida: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 9,43 (s, 1H), 9,23 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,82 (s, 1H), 2,51 (s, 3H); MS (EI) m/z para C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 553 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 422: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(piridin-4-ilmetil)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 575 (MH<sup>+</sup>).
- 15 Ejemplo 423: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(3-(dimetilamino)propil)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S: 592 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 424: N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-3-(2,2-dimetilhidrazinacarbonil)benzenosulfonamida. MS (EI) m/z C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 527 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 425: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(2-metoxietil)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 542 (MH<sup>+</sup>).
- 20 Ejemplo 426: N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)benzenosulfonamida. MS (EI) m/z C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 567 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 427: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(2-(pirrolidín-1-il)etil)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 581 (MH<sup>+</sup>).
- 25 Ejemplo 428: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(2-(piridin-4-il)etil)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 589 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 429: N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S: 578 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 430: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(piperidín-1-il)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 567 (MH<sup>+</sup>).
- 30 Ejemplo 431: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(2-hidroxietil)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 528 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 432: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(3-etoxipropil)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 570- (M<sup>+</sup>).
- 35 Ejemplo 433: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(3-(pirrolidín-1-il)propil)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 595 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 434: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(3-(dietilamino)propil)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 597 (MH<sup>+</sup>).
- 40 Ejemplo 435: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(3-(2-oxopirrolidín-1-il)propil)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 609 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 436: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(piridin-2-ilmetil)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 575 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 437: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(2-cianoetil)-N-metilbenzamida. MS (EI) m/z C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 551 (MH<sup>+</sup>).
- 45 Ejemplo 438: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(2-cianoetil)-N-etilbenzamida. MS (EI) m/z C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 565 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 439: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(2(etiltio)etil)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: 572 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 440: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(3-propoxipropil)benzamida. MS (EI)

- m/z C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>CIN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 584 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 441: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(5-(dietilamino)pentan-2-il)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>CIN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 625 (MH<sup>+</sup>).
- 5 Ejemplo 442: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(3-metoxipropil)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>CIN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 556 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 443: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(3-morfolinopropil)benzamida MS (EI) m/z C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>CIN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 611 (MH).
- Ejemplo 444: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida MS (EI) m/z C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>CIN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S : 575 (MH<sup>+</sup>).
- 10 Ejemplo 445: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(2-cianoetil)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>CIN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 537 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 446: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(1-metoxipropan-2-il)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>CIN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 556 (MH<sup>+</sup>).
- 15 Ejemplo 447: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2 il)sulfamoil)-N-(2-(metiltio)etil)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>CIN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: 558 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 448: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(3-(dimetilamino)propil)-N-metilbenzamida. MS (EI) m/z C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>CIN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 583 (MH<sup>+</sup>)
- 20 Ejemplo 449: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(3-isopropoxipropil)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>CIN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 584 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 450: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-etilbenzamida. MS (EI) m/z C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>CIN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 583 (MH<sup>+</sup>)
- Ejemplo 451: N-(3-butoxipropil)-3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>CIN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 598 (MH<sup>+</sup>).
- 25 Ejemplo 452: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(2-(dietilamino)etil)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>CIN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 583 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 453: 3-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)benzamido)propanoato de metilo. MS (EI) m/z C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>CIN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 570 (MH<sup>+</sup>).
- 30 Ejemplo 454: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-metil-N-propilbenzamida. MS (EI) m/z C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>CIN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: 540 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 455: 3-(3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)benzamido)propanoato de etilo. MS (EI) m/z C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>CIN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 584 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 456: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>CIN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 595 (MH<sup>+</sup>).
- 35 Ejemplo 457: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-((1-etilpirrolidin-2-il)metil)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>CIN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 595 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 458: N-(2-(bis(2-hidroxi)etil)amino)etil)-3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>CIN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 615 (MH<sup>+</sup>).
- 40 Ejemplo 459: N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2 il)-3-(3-(dietilamino)pirrolidina-1-carbonil)bencenosulfonamida. MS (EI) m/z C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>CIN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 609 (MH<sup>+</sup>)
- Ejemplo 460: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>CIN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 581 (MH<sup>+</sup>)
- 45 Ejemplo 461: N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2 il)-3-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-carbonil)bencenosulfonamida. MS (EI) m/z C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>CIN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 581 (MH<sup>+</sup>).
- Ejemplo 462: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(2-metil-1-morfolinopropan-2-il)benzamida. MS (EI) m/z C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>CIN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 625 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 463: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(1H-pirrol-1-il)benzamida. MS (EI) m/z  $C_{26}H_{21}ClN_6O_4S$ : 549 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 464: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(3-oxopirazolidin-4-il)benzamida. MS (EI) m/z  $C_{25}H_{22}ClN_7O_5S$ : 568 (MH<sup>+</sup>).

5 Ejemplo 465:  
N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-3-(2-((dimetilamino)metil)piperidina-1-carbonil)bencenosulfonamida. MS (EI) m/z  $C_{30}H_{33}ClN_6O_4S$ : 609 (MH<sup>+</sup>).

10 Ejemplo 466:  
N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-3-(2-(piperidin-1-ilmetil)piperidina-1-carbonil)bencenosulfonamida. MS (EI) m/z  $C_{33}H_{37}ClN_6O_4S$ : 649 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 467: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(1-etilpiperidin-3-il)benzamida MS (EI) m/z  $C_{29}H_{31}ClN_6O_4S$ : 595 (MH<sup>+</sup>).

#### Procedimiento general de formación de amida 1b

15 Se utilizó el procedimiento detallado en el procedimiento general de formación de amida 1a para incorporar un número de aminas que contenían un segundo grupo de aminas protegidas como el terc-butylcarbamato (es decir, R' dentro de NNR'R'' , contenían un grupo de amina Boc-protégido). La desprotección se llevó a cabo después de la purificación por HPLC del precursor Boc-protégido.

20 En un vial pequeño de 1 dram se añadió ácido 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)benzoico (61. mg, 0,13 mmol, 1,1 equivalentes). El ácido se disolvió en 1 ml de DMA y después se añadió DIEA (42  $\mu$ l, 0,24 mmol, 2 equivalentes) a la solución. El reactivo de diamina mono-Boc-protégido (1 ml de 0,12 M solución en DMA, 1 equivalente) se añadió a la solución con agitación seguido por HATU (64 mg, 0,17 mmol, 1,4 equivalentes). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Con la finalización por análisis LCMS, se añadió 2 ml de metanol a la solución. Se utilizó HPLC preparativa de fase inversa para aislar el producto deseado directamente a partir de esta solución de reacción cruda. Una HPLC preparativa de fase inversa Waters Fractionlynx; equipada con una columna Waters SunFire Prep C18, OCD 5  $\mu$ M, 30 X 70 mm y haciendo correr un gradiente 5-100 % con un sistema de disolvente binario de acetato de amonio 25 mM en agua/acetonitrilo; para llevar a cabo la purificación. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida por evaporación rotatoria. Se añadió una solución de 4 N HCl en dioxano (2 ml). La solución después se agitó a temperatura ambiente hasta que no se detectó ningún material de partida. El producto desprotegido se precipitó de la solución como una sal de HCL y se recolectó por filtración, se lavó con éter y se secó al vacío.

Los siguientes compuestos se prepararon se acuerdo al procedimiento general de formación de amida 1b anterior.

35 Ejemplo 468: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(piperidin-3-il)benzamida. 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(piperidin-3-il)benzamida: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 12,82 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 6,69 (dd, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,84 (q, 2H), 1,91 (s, 2H); MS (EI) m/z para  $C_{27}H_{27}ClN_6O_4S$ : 567 (MH<sup>+</sup>)

40 Ejemplo 469: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(piperidin-2-ilmetil)benzamida. 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(piperidin-2-ilmetil)benzamida: RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 12,78 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,59 (d, 2H), 8,22 (t, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 6,69 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,69 (dd, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,50 (m, 3H), 3,22 (s, 2H), 2,82 (d, 1H), 1,68 (m, 5H); MS (EI) m/z para  $C_{28}H_{29}ClN_6O_4S$ : 581 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 470: 3-(3-aminopirrolidina-1-carbonil)-N-(3-(2-cloro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida. MS (EI) m/z  $C_{26}H_{25}ClN_6O_4S$ : 553 (MH<sup>+</sup>)

45 Ejemplo 471: 3-(3-aminoazetidina-1-carbonil)-N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida. MS (EI) m/z  $C_{25}H_{23}ClN_6O_4S$ : 539 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 472: 3-(3-aminopiperidina-1-carbonil)-N-(3-(2-cloro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida. MS (EI) m/z  $C_{27}H_{27}ClN_6O_4S$ : 567 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo 473: 3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(pirrolidin-3-il)benzamida. MS (EI) m/z  $C_{26}H_{25}ClN_6O_4S$ : 553 (MH<sup>+</sup>).

50 Ejemplo 474:  
N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)-3-(3-(metilamino)pirrolidina-1-carbonil)bencenosulfonamida. MS (EI) m/z  $C_{27}H_{27}ClN_6O_4S$ : 567 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 475: N-(2-aminoetil)-3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxi-fenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)benzamida. MS (EI) m/z

$C_{24}H_{23}ClN_6O_4S$ : 527 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplo

476:

3-(4-amino-3-oxopirazolidina-1-carbonil)-N-(3-(2-cloro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida. MS  
(EI) m/z  $C_{25}H_{22}ClN_7O_5S$ : 568 (MH<sup>+</sup>).

5 Ejemplo 477

3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-((1-metilpiperidin-2-il)metil)benzamida

3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(piperidin-2-ilmetil)benzamida (299 mg, 0,51 mmol, 1 equivalente), preparada utilizando procedimientos similares a aquellos que se describen para el Ejemplo 514, se disolvió en 2,3 ml de DMA. Se añadió ácido fórmico (388  $\mu$ l, 10,28 mmol, 20 equivalentes) a la solución con agitación seguido por la adición de formaldehído (508  $\mu$ l de solución acuosa al 37%). La reacción después se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El análisis de una alícuota de la mezcla de la reacción por LCMS indicó el consumo completo del material inicial. La reacción se diluyó con metanol (2 ml). Se utilizó HPLC preparativa de fase inversa para aislar el producto deseado directamente a partir de la mezcla de reacción cruda. Se utilizó una HPLC preparativa de fase inversa Waters Fractionlynx; equipada con una columna Waters SunFire Prep C18, OCD 5  $\mu$ M, 30 X 70 mm y haciendo correr un gradiente 5-100 % con un sistema de disolvente binario de acetato de amonio 25 mM en agua/acetonitrilo; para llevar a cabo la purificación, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 9,44 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,79 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,90 (s, 3H), 1,62 (m, 7H); MS (EI) m/z para  $C_{29}H_{31}ClN_6O_4S$ : 595 (MH<sup>+</sup>).

20 Ejemplo 478

3-(N-(3-(2-cloro-5-metoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)benzamida

El compuesto del título se preparó utilizando procedimiento similares a aquellos utilizados en el Ejemplo 522. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 9,43 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,50 (m, 7H), 1,91 (m, 2H), 1,63 (m, 2H); MS (EI) m/z para  $C_{28}H_{29}ClN_6O_4S$ : 581 (MH<sup>+</sup>)

Ejemplos biológicos

Ejemplo biológico 1

Protocolo de ensayo de quimioluminiscencia acoplada a PI3Kalfa Luciferasa

La actividad de PI3Ka se mide como el porcentaje de ATP consumido después de la reacción de quinasa utilizando quimioluminiscencia de luciferasa-luciferina-acoplada. Las reacciones se llevaron a cabo en placas de microtitulación de unión a medio, blancas, de 384 pocillos (Greiner). Las reacciones de quinasa se iniciaron mediante la combinación de los compuestos de prueba, ATP, sustrato (PIP2), y quinasa en un volumen de 20  $\mu$ l en una solución tampón. El tampón de ensayo estándar PI3Kalfa estaba compuesto por Tris 50 mM, pH 7,5, EGTA 1 mM,  $MgCl_2$  10 mM, DTT 1 mM Y 0,03% de CHAPS. Las concentraciones de ensayo estándar para la enzima, ATP, y sustrato son 0,5-1,1 nM, 1  $\mu$ M, y 7,5 M, respectivamente. La mezcla de la reacción se incubó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Después de la reacción de la quinasa, se añadió una alícuota de 10  $\mu$ l de mezcla de luciferasa-luciferina (Promega quinasa-Glo) y la señal de quimioluminiscencia se midió utilizando un lector de placas Victor2 (Perkin Elmer). El consumo total de ATP se limitó a 40-60% y los valores IC50 de los compuestos de control se correlacionaron bien con las referencias bibliográficas.

Ciertos compuestos de la invención demostraron la capacidad para unirse a PI3K cuando se ensayaron en este ensayo. Las siguientes realizaciones están dirigidas a los mismos, así como su uso en un procedimiento de tratamiento de los compuestos. Por ejemplo, en una realización de la invención, el inhibidor de PI3K se selecciona de los compuestos de la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 8  $\mu$ M o menos. En otra realización, el inhibidor de PI3K es seleccionado de los compuestos en la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 4  $\mu$ M o menos. En otra realización, el inhibidor de PI3K es seleccionado de los compuestos en la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 3  $\mu$ M o menos. En otra realización, el inhibidor de PI3K es seleccionado de los compuestos en la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 2  $\mu$ M o menos. En otra realización, el inhibidor de PI3K es seleccionado de los compuestos en la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 1,5  $\mu$ M o menos. En otra realización, el inhibidor de PI3K es seleccionado de los compuestos en la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 1  $\mu$ M o menos. En otra realización, el inhibidor de PI3K es seleccionado de los compuestos en la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,750  $\mu$ M o menos. En otra realización, el inhibidor de PI3K es seleccionado de los compuestos en la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,5  $\mu$ M o menos. En otra realización, el inhibidor de PI3K es seleccionado de los compuestos en la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,3  $\mu$ M o menos. En otra realización, el inhibidor de PI3K es seleccionado de los compuestos en la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a

PI3K de aproximadamente 0,2  $\mu\text{M}$  o menos. En otra realización, el inhibidor de PI3K es seleccionado de los compuestos en la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0,1  $\mu\text{M}$  o menos. En otra realización, el inhibidor de PI3K es seleccionado de los compuestos en la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0.075  $\mu\text{M}$  o menos. En otra realización, el inhibidor de PI3K es seleccionado de los compuestos en la Tabla 1 que tienen una afinidad de unión a PI3K de aproximadamente 0.050  $\mu\text{M}$  o menos

#### Ejemplo biológico 2

##### Ensayo de Fosfo AKT

Las células PC3 fueron sembradas en placas de 6 pocillos a 150.000 células/pocillo. Las células se cultivaron durante 3 días, luego se trataron con compuestos en medio libre de suero durante 3 horas. Se añadió EGF (100 ng / ml) durante los últimos 10 minutos. Las células se lisaron en tampón TENN. Se cuantificaron fosfo T308 Akt y Akt total por ELISA realizada de acuerdo al protocolo de ensayo Biosource. Las lecturas de fosfo Akt se normalizaron a las lecturas de Akt total.

#### Ejemplo biológico 3

##### Ensayo fosfo S6

Las células PC3 se sembraron en placas de 96 pocillos a 8000 células/pocillo. Para cada experimento, las células fueron sembradas y tratadas en placas duplicadas: una placa para fosfo S6 CellELISA, y una placa para S6 CellELISA total. Las células se cultivaron en placas durante 3 días, luego fueron tratadas con los compuestos en medio libre de suero durante 3 horas por triplicado. Las células fueron fijadas con formaldehído al 4%, se inactivaron con  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 0,6%, se bloquearon con BSA al 5%, se incubaron con anticuerpo fosfo S6 o anticuerpo S6 total durante toda la noche, se incubaron con cabra-anti-conejo-IgG-HRP durante 1Hora , y se desarrollaron en sustrato quimioluminiscente.

#### Ejemplo biológico 4

##### Ensayo PIP<sub>3</sub>

Las células MCF-7 cultivadas en placas de 10 cm fueron privadas durante 3 horas en DMEM, y luego se trataron con los compuestos durante 20 minutos. En los últimos 2 minutos de la incubación con los compuestos, se añadió EGF (100 ng / ml) para estimular la producción de PIP<sub>3</sub>. El medio se aspiró y las células se rasparon con tricloroácido acético al 10%. Los lípidos se extrajeron del pélet después de que se centrifugaron los lisados celulares. PIP<sub>3</sub> en la extracción de lípido celular se cuantificó con el ensayo AlphaScreen [marca registrada de PerkinElmer] en el que GrpI-PH se utiliza como sonda específica de PIP<sub>3</sub>. La cantidad de PIP<sub>3</sub> celular se calculó a partir de la curva estándar de diC<sub>8</sub> PI (3,4,5) P<sub>3</sub>.

#### Ejemplo biológico 5-10

##### Modelos in vivo

Los ratones hembra y macho atímicos desnudos (NCR) de 5-8 semanas de edad y que pesaban aproximadamente 20 g se utilizaron en el siguiente modelo. Antes de la iniciación de un estudio, se permitió que los animales se aclimatasen durante un mínimo de 48 horas. Durante estos estudios, los animales recibieron alimento y agua a voluntad y se alojaron en una sala acondicionada a 70-75 °C y una humedad relativa del 60%. Se mantuvo un ciclo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad con temporizadores automáticos. Todos los animales fueron examinados diariamente en cuanto a muertes relacionadas con tumores o inducidas por el compuesto.

Se cultivaron in vitro células humanas de adenocarcinoma de próstata PC-3 en DMEM (Mediatech) suplementado con suero fetal bovino al 20% (Hyclone), penicilina-estreptomina y aminoácidos no esenciales a 37 °C en una atmósfera de  $\text{CO}_2$  al 5% humidificada. El día 0, las células se cosecharon por tripsinización y se implantaron  $3 \times 10^6$  células (paso 13, 99% de viabilidad) en 0,1 ml de solución salina equilibrada de Hank enfriada con hielo por vía subcutánea en la ijada trasera de los ratones desnudos macho de 5-8 semanas. Se implantó un transpondedor en cada ratón para la identificación, y los animales se controlaron diariamente en cuanto a síntomas clínicos y supervivencia. Se registraron diariamente los pesos corporales.

Se cultivaron in vitro células de glioblastoma humano U-87 MG en DMEM (Mediatech) suplementado con suero bovino fetal al 10% (Hyclone), penicilina-estreptomina y aminoácidos no esenciales a 37 °C en una atmósfera de  $\text{CO}_2$  al 5% humidificada. El día 0, las células se cosecharon por tripsinización y se implantaron  $2 \times 10^6$  células (paso 5, 96% de viabilidad) en 0,1 ml de solución salina equilibrada de Hank enfriada con hielo por vía intradérmica en la ijada trasera de ratones hembra desnudos de 5-8 semanas. Se implantó un transpondedor en cada ratón para la identificación, y los animales se controlaron diariamente en cuanto a síntomas clínicos y supervivencia. Los pesos corporales se registraron diariamente.

Se cultivaron in vitro células de carcinoma de pulmón humano A549 en DMEM (Mediatech) suplementado con suero fetal bovino al 10% (Hyclone), penicilina-estreptomina y aminoácidos no esenciales a 37 °C en una atmósfera de

5 CO<sub>2</sub> al 5% humidificada. El día 0, las células se cosecharon por tripsinización y se implantaron 10 x 10<sup>6</sup> células (paso 12, 99% de viabilidad) en 0,1 ml de solución salina equilibrada de Hank enfriada con hielo por vía intradérmica en la ijada trasera de ratones hembra desnudos de 5-8 semanas. Se implantó un transpondedor en cada ratón para la identificación, y los animales se controlaron diariamente en cuanto a síntomas clínicos y supervivencia. Los pesos corporales se registraron diariamente.

10 Se cultivaron in vitro células de melanoma humano A2058 en DMEM (Mediatech) suplementado con suero bovino fetal al 10% (Hyclone), penicilina-estreptomicina y aminoácidos no esenciales a 37 °C en una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5% humidificada. El día 0, las células se cosecharon por tripsinización y se implantaron 3 x 10<sup>6</sup> células (paso 3, 95% de viabilidad) en 0,1 ml de solución salina equilibrada de Hank enfriada con hielo por vía intradérmica en la ijada trasera de ratones hembra desnudos de 5-8 semanas. Se implantó un transpondedor en cada ratón para la identificación, y los animales se controlaron diariamente en cuanto a síntomas clínicos y supervivencia. Los pesos corporales se registraron diariamente.

15 Se cultivaron in vitro células de melanoma humano WM-266-4 en DMEM (Mediatech) suplementado con suero bovino fetal al 10% (Hyclone), penicilina-estreptomicina y aminoácidos no esenciales a 37 °C en una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5% humidificado. El día 0, las células se cosecharon por tripsinización y se implantaron 3 x 10<sup>6</sup> células (paso 5, 99% de viabilidad) en 0,1 ml de solución salina equilibrada de Hank enfriada con hielo por vía intradérmica en la ijada trasera de ratones hembra desnudos de 5-8 semanas. Se implantó un transpondedor en cada ratón para la identificación, y los animales se controlaron diariamente en cuanto a síntomas clínicos y supervivencia. Los pesos corporales se registraron diariamente.

20 Para los tumores intradérmicos o subcutáneos, el peso medio de tumor de cada animal en los respectivos grupos de tratamiento y de control se determinó dos veces por semana durante el estudio. El peso del tumor (TW) se determinó mediante la medición de diámetros perpendiculares con un calibre, utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Peso tumoral (mg)} = [\text{volumen tumoral} = \text{longitud (mm)} \times \text{ancho}^2 (\text{mm}^2)]/2$$

25 Estos datos se registraron y se representaron en un gráfico lineal de peso tumoral vs. días posteriores a la implantación y se presentaron gráficamente como una indicación de las tasas de crecimiento tumoral. El porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral (TGI) se determina con la siguiente fórmula:

$$\left[ 1 - \frac{(X_f - X_0)}{(Y_f - X_0)} \right] * 100$$

donde X<sub>0</sub> = TW promedio de todos los tumores en el día del grupo

X<sub>f</sub> = TW del grupo tratado el día f

30 Y<sub>f</sub> = TW del grupo de control con vehículo el día f

Si los tumores regresan por debajo de los tamaños de partida, a continuación, la regresión tumoral porcentual se determina con la siguiente fórmula:

$$\left[ \frac{(X_0 - X_f)}{X_0} \right] * 100$$

35 El tamaño del tumor se calcula individualmente para cada tumor para obtener una media ± valor SEM para cada grupo experimental. La significación estadística se determinó utilizando la prueba t del estudiante con 2 colas (significación definida como P < 0,05).

#### Ejemplos de composiciones farmacéuticas

Las siguientes son formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de Fórmula I.

Formulación de comprimido

40 Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente y se comprimen generando comprimidos ranurados simples.

## ES 2 513 165 T3

Ingrediente	Cantidad por comprimido, mg
Compuesto de la presente invención	400
Almidón de maíz	50
Croscamelosa sódica	25
Lactosa	120
Estearato de magnesio	5

### Formulación de cápsula

Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente y se cargan en una cápsula de gelatina de cubierta dura

Ingrediente	Cantidad por comprimido, mg
Compuesto de la presente invención	200
lactosa, secada por pulverización	148
Estearato de magnesio	2

### 5 Formulación de suspensión

Los siguientes ingredientes se mezclan para formar una suspensión para la administración oral.

Ingrediente	Cantidad
Compuesto de la presente invención	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro de sodio	2,0 g
metil parabeno	0,15 g
propil parabeno	0,05 g
Azúcar granulada	25,5 g
sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Saborizantes	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	cantidad suficiente hasta 100 ml

### Formulación inyectable

Los siguientes ingredientes se mezclan para formar una formulación inyectable.

Ingrediente	Cantidad
Compuesto de la presente invención	1,2 g
Solución de tampón de acetato de sodio	0,4 M 2,0 ml
HCl (1 N) o NaOH (1 M)	cantidad suficiente hasta pH apropiado
agua (destilada, estéril)	cantidad suficiente hasta 20 ml

10

Todos los ingredientes anteriores, excepto el agua, se combinan y se calientan hasta 60-70 grados C con agitación. Después se añade una cantidad suficiente de agua en 60 grados C. con agitación enérgica para emulsionar los ingredientes, y después se añade cantidad suficiente de agua hasta 100 g.

Formulación de supositorio

Un supositorio de peso total de 2,5 g se prepara mezclando el compuesto de la invención con Witepsol.RTM. H-15 (triglicéridos de ácidos grasos vegetales saturados; Riches-Nelson, Inc., Nueva York), y tiene la siguiente composición:

Ingrediente	Cantidad por comprimido, mg
Compuesto de la presente invención	500
Witepsol® H-15	saldo

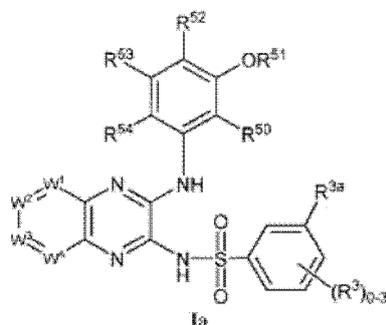
5

La invención anterior se ha descrito con algún detalle a modo de ilustración y ejemplo, para propósitos de claridad y comprensión. Será obvio para un experto en la técnica que los cambios y modificaciones pueden ser practicados dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, se debe entender que la descripción anterior pretende ser ilustrativa y no restrictiva. El alcance de la invención no debe, por lo tanto, determinarse con referencia a la descripción anterior, sino que debe determinarse con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance completo de los equivalentes a las que tales reivindicaciones tienen derecho.

10

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula Ia:



5 o un tautómero, estereoisómero simple, racemato, mezcla de enantiómeros y diastereómeros, o isómero geométrico del mismo y opcionalmente como una sal aceptable para uso farmacéutico o solvato del mismo; en el que

$W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ , y  $W^4$  son  $-C(R^1)=$ ; o uno o dos de  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ , y  $W^4$  son independientemente  $-N=$  y el resto son  $-C(R^1)=$ ; y donde cada  $R^1$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, nitro, alcoxi, haloalcoxi, halo, hidroxilo, ciano, amino, alquilamino, o dialquilamino;

$R^{51}$  es metilo;

10  $R^{50}$ ,  $R^{52}$ , y  $R^{53}$  son hidrógeno y  $R^{54}$  es halo o alcoxi; o

$R^{50}$ ,  $R^{52}$ , y  $R^{54}$  son hidrógeno y  $R^{53}$  es alcoxi;

$R^3$  no está presente o  $R^3$  es metilo, metoxi o halo; y

$R^{3a}$  es  $-N(R^7)C(O)$ -alquileo  $C_1$ - $C_6$ - $N(R^{7a})(R^{7b})$  donde  $R^7$  es hidrógeno y  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  son independientemente hidrógeno, alquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, o dialquilaminoalquilo.

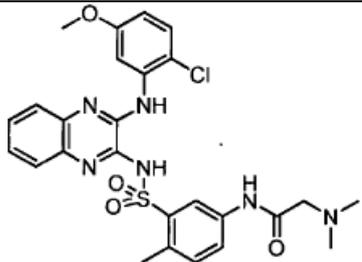
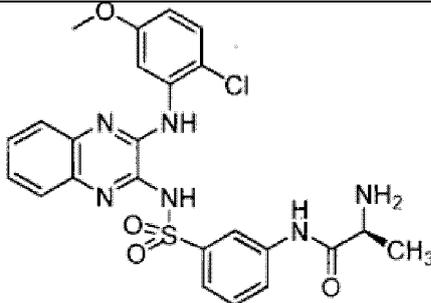
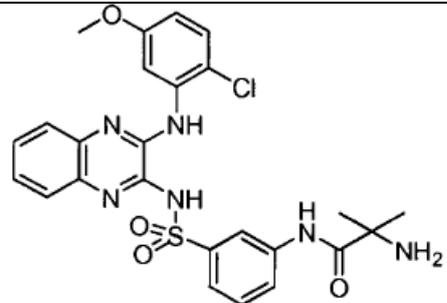
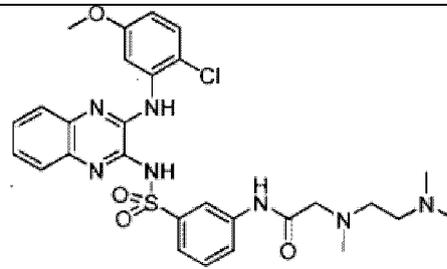
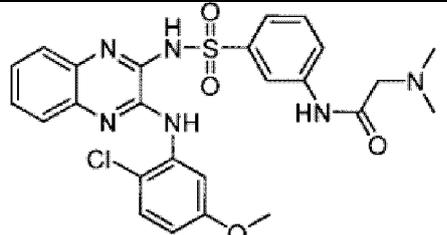
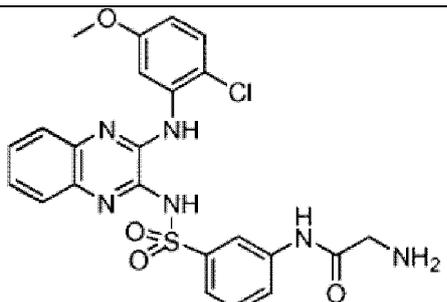
15 2. El compuesto de la Reivindicación 1, en el que  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ , y  $W^4$  son C(H).

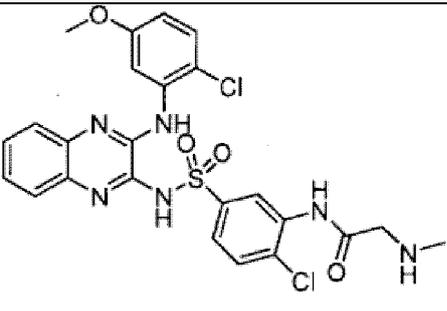
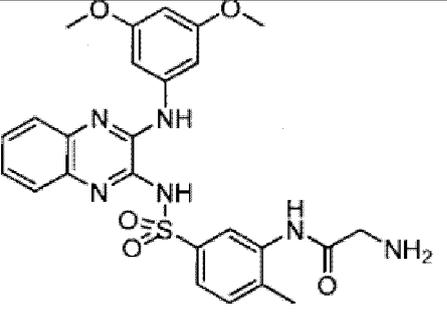
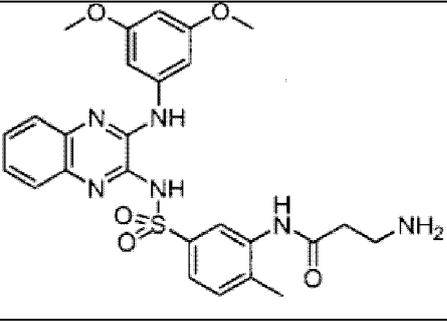
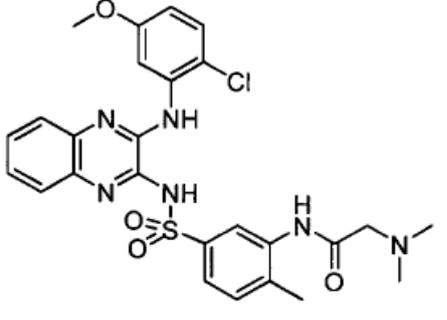
3. El compuesto de la Reivindicación 1, en el que  $R^{3a}$  es  $-NHC(O)CH_2NH(CH_3)$ ,  $NHC(O)CH(CH_3)NH_2$ ,  $-NHC(O)C(CH_3)_2NH_2$ ,  $-NHC(O)CH_2N(CH_3)_2$ ,  $NHC(O)CH_2N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-NHC(O)CH(NH_2)CH_2CH_3$ ,  $NHC(O)CH_2N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ , o  $-NHC(O)CH(CH_3)NH(CH_3)$ , o isómero geométrico del mismo y opcionalmente como una sal aceptable para uso farmacéutico o solvato del mismo.

20

4. El compuesto de la Reivindicación 1 que se selecciona de los siguientes

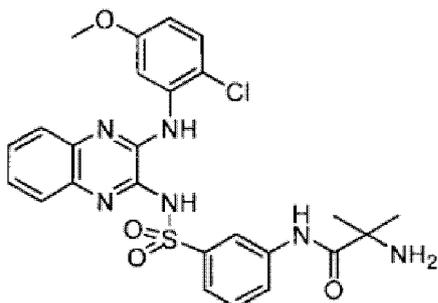
Estructura	Denominación
	N-(3-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-N-2-,N-2-dimetilglicinamida

	<p>N-(3-(((3-((2-chloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)-4-metilfenil)-N-2,N-2-dimetilglicinamida</p>
	<p>N-(3-(((3-((2-chloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-L-alaninamida</p>
	<p>N-(3-(((3-((2-chloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-2-metilalaninamida</p>
	<p>N-(3-(((3-((2-chloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-N-2-[2-(dimetilamino)etil] -N-2-metilglicinamida</p>
	<p>N-(3-(((3-((2-chloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)-N-2,N-2-dimetilglicinamida</p>
	<p>N-(3-(((3-((2-chloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonyl)fenil)glicinamida</p>

	<p>N-(2-cloro-5-((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)-N-2-metilglicinamida</p>
	<p>N-(5-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)-2-metilfenil)glicinamida</p>
	<p>N-(5-((3-((3,5-bis(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)-2-metilfenil)-beta-alaninamida</p>
	<p>N-(5-((3-((2-cloro-5-(metoxi)fenil]amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)-2-metilfenil)-N-2,N-2-dimetilglicinamida</p>

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 4 que es:



5 o un tautómero o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, o un tautómero, estereoisómero simple, racemato, mezcla de enantiómeros y diastereoisómeros, o isómero geométrico del mismo, opcionalmente como una sal aceptable para uso farmacéutico o solvato del mismo, y un vehículo aceptable para uso farmacéutico, excipiente, o diluyente.
- 5 7. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, o un tautómero, estereoisómero simple, racemato, mezcla de enantiómeros y diastereoisómeros, o isómero geométrico del mismo, opcionalmente como una sal aceptable para uso farmacéutico o solvato del mismo, para su uso en medicina.
- 10 8. El compuesto, o un tautómero, estereoisómero simple, racemato, mezcla de enantiómeros y diastereoisómeros, o isómero geométrico del mismo, de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, opcionalmente como una sal aceptable para uso farmacéutico o solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer.
- 15 9. El compuesto, o un tautómero, estereoisómero simple, racemato, mezcla de enantiómeros y diastereoisómeros, o isómero geométrico del mismo, de la Reivindicación 8, donde el cáncer es cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de endometrio, carcinoma gástrico, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de páncreas, carcinoma de próstata, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (LMC), o carcinoma de tiroides.
10. El compuesto, o un tautómero, estereoisómero simple, racemato, mezcla de enantiómeros y diastereoisómeros, o isómero geométrico del mismo, de la Reivindicación 9, en el que el cáncer es cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, o glioblastomas.