

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 513**

51 Int. Cl.:

C07D 215/48 (2006.01)

C07D 241/44 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2009 E 09749876 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015 EP 2282995**

54 Título: **Derivados de quinolinas y quinoxalinas como inhibidores de la proteína tirosina quinasa**

30 Prioridad:

23.05.2008 EP 08156846

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

21.12.2015

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**FURET, PASCAL;
GRAUS PORTA, DIANA y
GUAGNANO, VITO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 554 513 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 quinolinas y quinoxalinas como inhibidores de la proteína tirosina quinasa

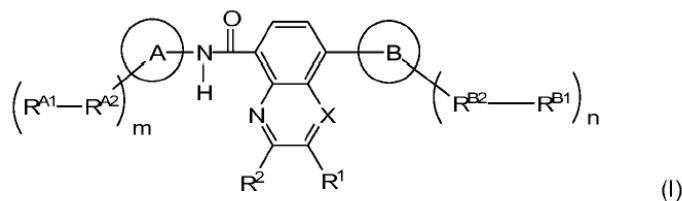
La invención se relaciona con derivados de quinolina/quinoxalina-carboxamida de la fórmula (I) dados adelante (que incluyen sus sales, solvatos, ésteres, N-óxidos); procesos para la preparación de los mismos; composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I), opcionalmente en la presencia de un socio de combinación; aplicación de un compuesto de la fórmula (I) en un proceso para el tratamiento del cuerpo humano o animal, (en particular con respecto a una enfermedad proliferativa); uso de un compuesto de la fórmula (I) para fabricar un medicamento para el tratamiento de dichas enfermedades.

Las proteínas quinasas (PK) son enzimas que catalizan la fosforilación de residuos específicos serina, treonina o tirosina en proteínas celulares. Estas modificaciones post traduccionales de proteínas de sustrato actúan como interruptor molecular que regula la proliferación, activación y/o diferenciación celular. Se ha observado actividad PK aberrante o excesiva en muchos estados de enfermedad que incluyen trastornos proliferativos benignos y malignos. En muchos casos, ha sido posible tratar enfermedades *in vitro* y en muchos casos *in vivo*, tal como trastornos proliferativos, al hacer uso de inhibidores PK. Las quinasas caen en gran medida en dos grupos, aquellos específicos para fosforilar serina y treonina, y aquellos específicos para fosforilar tirosina. Adicionalmente, algunas quinasas, denominadas como quinasas de "especificidad dual", son capaces de fosforilar la tirosina así como también los residuos serina/treonina

El documento WO2006/000420 (en particular p.1-8) describe los detalles de los PK, su modo de acción y relación con los trastornos y afecciones que se van a tratar. Este documento también describe heteroaril aril ureas, útiles para el tratamiento de enfermedades dependientes de proteína quinasa. Adicionalmente, los documentos WO03/023004 y WO02/102972 describen trastornos que resultan de mutaciones FGFR3. Adicionalmente, el documento WO05/118580 describe genéricamente los derivados quinolina útiles como inhibidores de VIH. En estos documentos y las referencias citadas aquí, en donde están involucradas proteínas quinasas, se puede esperar que la modulación de una actividad aberrante (especialmente la inhibición de una actividad de dicha quinasa) sea útil en las enfermedades mencionadas en este documento. El documento WO2005/056547 describe quinoxalinas útiles como inhibidores de proteína quinasa.

Aunque se consideran activas, las moléculas descritas en los documentos referenciados anteriormente; muestran determinadas ventajas. Sin embargo subsiste una necesidad no satisfecha de moléculas mejoradas (por ejemplo altamente refinadas y/o selectivas) capaces de bloquear la actividad de la proteína tirosina quinasa del receptor constitutivo aberrante, en particular actividad FGFR, por lo que se superan las manifestaciones clínicas asociadas con las mutaciones mencionadas anteriormente, y se modulan diversas funciones biológicas. En vista de un gran número de inhibidores de proteína quinasa y la multitud de enfermedades proliferativas y otras enfermedades relacionadas con PK, subsiste una necesidad constante de proporcionar una clase novedosa de compuestos que son útiles como inhibidores PK y de esta forma en el tratamiento de estas enfermedades relacionadas con la Proteína Tirosina Quinasa (PTK). Se requieren particularmente nuevas clases de compuestos que inhiben PK farmacéuticamente ventajosos.

Sin embargo, en un primer aspecto, la invención se relaciona en una primera realización con los compuestos de la fórmula (I),



40 en donde

X representa N o CH;

R¹ representa

hidrógeno,

halógeno,

alquilo C₁₋₁₂,

alquilo C₁₋₁₂ sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de heterociclilo mono, bi, o espirocíclico, saturado que tiene 5 a 10 átomos del anillo y cuyo heterociclilo se sustituye o no se sustituye por alquilo C₁₋₁₂, amino, amino mono sustituido en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁₋₁₂, amino alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₁₂-amino-alquilo C₁₋₁₂, di-alquilo C₁₋₁₂-amino-alquilo C₁₋₁₂, amino disustituido en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de alquilo C₁₋₁₂, amino alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₁₂-amino-alquilo C₁₋₁₂, di-alquilo C₁₋₁₂-amino- alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, halo-alcoxi C₁₋₁₂;

R² representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₁₂ sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de heterociclilo mono, bi, o espirocíclico, saturado que tiene 5 a 10 átomos del anillo y cuyo heterociclilo se sustituye o no se sustituye por alquilo C₁₋₁₂, amino, amino mono sustituido en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁₋₁₂, amino alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₁₂-amino-alquilo C₁₋₁₂, di-alquilo C₁₋₁₂-amino-alquilo C₁₋₁₂, amino disustituido en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de alquilo C₁₋₁₂, amino alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₁₂-amino-alquilo C₁₋₁₂, di-alquilo C₁₋₁₂-amino- alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, halo-alcoxi C₁₋₁₂;

A representa una unidad estructural aromática con 6 a 14 átomos de carbono del anillo o una unidad estructural heteroaromática con 5 - 13 átomos del anillo; por lo que dicha unidad estructural aromática o heteroaromática se sustituye o no se sustituye por uno o más sustituyentes -R^{A1}-R^{A2};

B representa una unidad estructural aromática con 6 a 14 átomos de carbono del anillo o una unidad estructural heteroaromática con 5 - 13 átomos del anillo; por lo que dicha unidad estructural aromática o heteroaromática se sustituye o no se sustituye por uno o más sustituyentes -R^{B1}-R^{B2};

R^{A1} representa hidrógeno; o formilo, alquilcarbonilo C₁₋₇, alcoxicarbonilo C₁₋₇, aminocarbonilo, N-alquilcarbonilo C₁₋₇, N,N-di-alquilaminocarbonilo C₁₋₇; bencilo; o hidroxil, alcoxi C₁₋₇, amino-alcoxi C₁₋₇, N-alquilamino C₁₋₇- alcoxi C₁₋₇, N,N-di-alquilamino C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇; heterociclil- alcoxi C₁₋₇ por lo que dicho heterociclilo tiene 3 a 10 átomos del anillo, por lo menos un átomo de anillo es nitrógeno, se une por medio de nitrógeno, se sustituye opcionalmente por alquilo C₁₋₇ y/o hidroxil; o un grupo -NR^{A3}R^{A4} o un grupo -C(O)-NR^{A3}R^{A4};

R^{A2} representa un enlace directo o un alcanodiilo C₁₋₁₂ de cadena recta o de cadena ramificada;

R^{A3} y R^{A4} representa independientemente cada uno de hidrógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxil-alquilo C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, ciano-alquilo C₁₋₇, amino-alquilo C₁₋₇, N-alquilamino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, N,N-di-alquilamin C₁₋₇- alquilo C₁₋₇, aminocarbonil- alquilo C₁₋₇, N-alquilaminocarbonilo C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, N,N-di-alquilaminocarbonilo C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, un heterociclo saturado, insaturado o parcialmente saturado que tiene 3 a 10 átomos del anillo, y que se sustituye opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, hidroxilo, oxo, hidroxil-alquilo C₁₋₇, bencilo, metoxibencilo, amino, alquilamino C₁₋₇, N,N-di-alquilamino C₁₋₇ o

R^{A3} y R^{A4} juntos representan con el nitrógeno al que se unen un heterociclo saturado, insaturado o parcialmente saturado que tiene 3 a 10 átomos del anillo, y que se sustituye opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, hidroxil-alquilo C₁₋₇, alquilcarbonilo C₁₋₇, bencilo, metoxibencilo, amino, alquiloamino C₁₋₇, N,N-di-alquilamino C₁₋₇;

R^{B1} representa halo, un alquilo C₁₋₇ no sustituido de cadena recta o de cadena ramificada, alcoxi C₁₋₇ no sustituido de cadena recta o de cadena ramificada, halo-alquilo C₁₋₇ de cadena recta o de cadena ramificada;

R^{B2} representa un enlace directo;

m representa un entero seleccionado de 0 a 3; y

n representa un entero seleccionado de 0 a 5;

o sal, solvato, u óxido N del mismo.

La invención se puede apreciar más completamente mediante referencia a la siguiente descripción, que incluye el siguiente glosario de términos y los ejemplos concluyentes. Como se utiliza aquí, los términos "que incluye", "que contiene" y "que comprende" se utilizan aquí en su sentido no limitante, abierto.

Cualquier fórmula dada aquí pretende representar los compuestos que tienen las estructuras descritas por la fórmula estructural así como también determinadas variaciones o formas. En particular, los compuestos de cualquier fórmula dada aquí pueden tener centros asimétricos y por lo tanto existen en diferentes formas enantioméricas. Si por lo menos está presente un átomo de carbono asimétrico en un compuesto de la fórmula (I), dicho compuesto puede

existir en forma ópticamente activa o en la forma de una mezcla de isómeros ópticos, por ejemplo en la forma de una mezcla racémica. Todos los isómeros ópticos y sus mezclas, que incluyen las mezclas racémicas, hacen parte de la presente invención. Sin embargo, cualquier fórmula dada aquí pretende representar un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, y mezclas de los mismos. Adicionalmente, pueden existir determinadas estructuras como isómeros geométricos (es decir isómeros cis y trans), como tautómeros, o como atropisómeros. Adicionalmente, cualquier fórmula dada aquí pretende representar hidratos, solvatos, y polimorfos de dichos compuestos, y mezclas de los mismos.

Cualquier fórmula dada aquí también pretende representar formas no marcadas así como también formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen las estructuras descritas por las fórmulas dadas aquí excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene un número de masa o masa atómica seleccionada. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar dentro de los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tal como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I respectivamente. Se incorporan diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos con isótopos radioactivos tales como ^3H , ^{13}C , y ^{14}C . Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (preferiblemente con ^{14}C), estudios de reacción cinética (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o formación de imágenes tales como topografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de un único fotón (SPECT) que incluyen ensayos de distribución de tejido de sustrato o fármaco, o en tratamiento radioactivo de pacientes. En particular, se puede preferir particularmente un compuesto ^{18}F o compuesto marcado para estudios PET o SPECT. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de la vida útil in vivo o requerimientos reducidos de dosificación. Los compuestos isotópicamente marcados de esta invención y profármacos de los mismos se pueden preparar de manera general al llevar a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas adelante al sustituir un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Cuando se refiere a cualquier fórmula dada aquí, la selección de unidad estructural particular de una lista de posibles especies para una variable específica no pretende definir la unidad estructural para la variable que aparece en cualquier parte. En otras palabras, cuando aparece una variable más de una vez, la elección de la especie de una lista específica es independiente de la elección de la especie para la misma variable en cualquier parte en la fórmula (cuando una o más hasta todas las expresiones más generales en las realizaciones caracterizadas como preferidas por encima o por debajo se pueden reemplazar con una definición más específica, que conduce de esta forma a una realización más preferida de la invención, respectivamente).

No hace falta decir que los sustituyentes solo están en las posiciones en donde son químicamente posibles, el experto en la técnica es capaz de decidir (ya sea experimentalmente o teóricamente) con esfuerzos adecuados cuáles sustituciones son posibles y cuáles no. Por ejemplo, los grupos amino o hidroxilo con hidrógeno libre pueden ser inestables si se unen a átomos de carbono con enlaces insaturados (por ejemplo olefinicos). Adicionalmente, por supuesto se entenderá que los sustituyentes como se mencionó anteriormente por sí mismos se pueden sustituir por cualquier sustituyente, sometido a la restricción mencionada anteriormente por sustituciones apropiadas como lo reconoce el experto.

Cuando se utiliza la forma plural (por ejemplo los compuestos, sales), esta incluye el singular (por ejemplo un único compuesto, una única sal). "Un compuesto" no excluye que (por ejemplo en una formulación de agente farmacéutico) está presente más de un compuesto de la fórmula (I) (o una sal del mismo).

La sal de adición ácida de los compuestos de la fórmula (I) son preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables. Dichas sales se conocen en el campo.

Las siguientes definiciones generales deben aplicar en esta especificación, a menos que se especifique otra cosa:

Halógeno (o halo) denota flúor, bromo, cloro o yodo, en particular flúor, cloro. Las unidades estructurales y grupos sustituidos por halógeno, tales como alquilo sustituido por halógeno (halogenalquilo) pueden ser mono, poli o perhalogenados.

Los heteroátomos son átomos diferentes a Carbono e Hidrógeno, preferiblemente nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S).

El prefijo "inferior" o "C₁-C₇" denota un radical que tiene hasta y que incluye un máximo de 7, especialmente hasta y que incluye un máximo de 4 átomos de carbono, los radicales en cuestión son lineales o ramificados con una única o múltiples ramificaciones.

"Alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada, preferiblemente representa un alquilo

C₁₋₁₂ de cadena recta o de cadena ramificada, particularmente preferiblemente representa un alquilo C₁₋₇ de cadena recta o de cadena ramificada; por ejemplo, metilo, etilo, n- o iso-propilo, n-, iso-, sec- o tert-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, con particular preferencia dada a metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo y n-butilo e iso-butilo. Alquilo puede ser sustituido o no sustituido. Los sustituyentes de ejemplo incluyen, pero no se limitan a hidroxilo, alcoxi, halógeno y amino. Un ejemplo de un alquilo sustituido es trifluorometilo. Cicloalquilo también puede ser un sustituyente para alquilo. Un ejemplo de dicho caso es la unidad estructural (alquilo)-ciclopropilo o alcanodiilo-cicloproilo, por ejemplo -CH₂-ciclopropilo. Alquilo C₁₋₇ es preferiblemente alquilo de y que incluye 1 hasta y que incluye 7, preferiblemente de y que incluye 1 a y que incluye 4, y es lineal o ramificado; preferiblemente, alquilo inferior es butilo, tal como n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, propilo, tal como n-propilo o isopropilo, etilo o preferiblemente metilo.

Cada parte alquilo de los grupos como "alcoxi", "alcoxialquilo", "alcoxicarbonilo", "alcoxicarbonilalquilo", "alquilosulfonilo", "alquilosulfino", "alquiloamino", "halogenoalquilo" debe tener el mismo significado como se describe en la definición mencionada anteriormente de "alquilo".

"Alcanodiilo" se refiere a un grupo alcanodiilo de cadena recta o de cadena ramificada. Preferiblemente representa un alcanodiilo C₁₋₁₂ de cadena recta o de cadena ramificada, particularmente preferiblemente representa un alcanodiilo C₁₋₆ de cadena recta o de cadena ramificada; por ejemplo, metandiilo (-CH₂-), 1,2-etanodiilo (-CH₂-CH₂-), 1,1-etanodiilo ((-CH(CH₃)-), 1,1-, 1,2-, 1,3- propanodiilo y 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-butanodiilo, con particular preferencia dada a metandiilo, 1,1-etanodiilo, 1,2- etanodiilo, 1,3-propanodiilo, 1,4-butanodiilo. Alcanodiilo puede ser sustituido o no sustituido como se define para alquilo, preferiblemente no sustituido.

"Cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico, policíclico fusionado, o policíclico espiro, carbociclo que tiene de 3 a 12 átomos del anillo por carbociclo. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes unidades estructurales: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Cicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido; los sustituyentes de ejemplo se proporcionan en la definición para alquilo.

"Ariilo" se refiere a un sistema de anillo homocíclico aromático con 6 o más átomos de carbono; ariilo es preferiblemente una unidad estructural aromática con 6 a 14 átomos de carbono del anillo, más preferiblemente con 6 a 10 átomos de carbono del anillo, tal como fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo. Ariilo puede ser sustituido o no sustituido por uno o más, preferiblemente hasta tres, más preferiblemente hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de heterociclilo sustituido o no sustituido como se describe adelante, especialmente pirrolidinilo, tal como pirrolidino, oxopirrolidinilo, tal como oxo-pirrolidino, alquilo C₁₋₇-pirrolidinilo, 2,5-di-(alquilo C₁₋₇)pirrolidinilo, tal como 2,5-di-(alquilo C₁₋₇)pirrolidino, tetrahidrofuranilo, tiofenilo, alquilo C₁₋₇-pirazolidinilo, piridinilo, alquilo C₁₋₇-piperidinilo, piperidino, piperidino sustituido por amino o N-mono- o N,N-di-[alquilo inferior, fenilo, alcanilo C₁₋₇ y/o fenil-alquilo inferior]-amino, no sustituido o piperidinilo sustituido por N-alquilo inferior unido por medio del átomo de carbono del anillo, piperazino, alquilo inferior-piperazino, morfolino, tiomorfolino, S-oxo-tiomorfolino o S,S-dioxotiomorfolino; alquilo C₁₋₇, amino-alquilo C₁₋₇, N-alcanoilamino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, N-alcanosulfonilo C₁₋₇-amino-alquilo C₁₋₇, carbamoil-alquilo C₁₋₇, [N-mono- o N,N-di-(alquilo C₁₋₇-carbamoil)-alquilo C₁₋₇, alcanosulfino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, alcanosulfonilo C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, fenilo, naftilo, mono- to tri-[alquilo C₁₋₇, halo y/o ciano]-fenilo o mono- a tri-[alquilo C₁₋₇, halo y/o ciano]-naftilo; cicloalquilo C₃₋₈, mono- a tri-[alquilo C₁₋₇ y/o hidroxil]-cicloalquilo C₃₋₈; halo, hidroxil, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-alcoxi inferior-alcoxi inferior, halo-C₁₋₇-alcoxi, fenoxil, naftilooxi, fenil- o naftilo-alcoxi inferior; amino-C₁₋₇-alcoxi, alcaniloxi inferior, benzoiloxil, naftoiloxil, formilo (CHO), amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo C₁₋₇)-amino, alcanoilamino C₁₋₇, alcanosulfonilamino C₁₋₇, carboxil, alcoxi inferior carbonilo, por ejemplo; fenil- o naftil-alcoxi inferior-carbonilo, tal como benciloxycarbonilo; alcanilo C₁₋₇, tal como acetilo, benzoilo, naftoilo, carbamoilo, N-mono- o N,N-carbamoilo disustituido, tal como N-mono- o N,N-carbamoilo disustituido en donde los sustituyentes se seleccionan de alquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo inferior y hidroxil-alquilo inferior; amidino, guanidino, ureido, mercapto, alquiltio inferior, fenil- o naftiltio, fenil- o naftilo-alquiltio inferior, alquilo inferior-feniltio, alquilo inferior-naftiltio, halogenalquilo inferior-mercapto, sulfo (-SO₃H), alcanosulfonilo inferior, fenil- o naftilo-sulfonilo, fenil- o naftilo-alquilo inferior-sulfonilo, alquilofenilsulfonilo, halogen-alquilo inferior-sulfonilo, tal como trifluorometanosulfonilo; sulfonamido, benzosulfonamido, azido, azido-alquilo C₁₋₇, especialmente azido-metilo, alcanosulfonilo C₁₋₇, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di-(alquilo C₁₋₇)-sulfamoilo, morfolinossulfonilo, tiomorfolinosulfonilo, ciano y nitro; en donde cada fenilo o naftilo (también es fenoxil o naftoxil) mencionado anteriormente como sustituyente o parte de un sustituyente de alquilo sustituido (o también de ariilo sustituido, heterociclilo etc. mencionados aquí) es por sí mismo no sustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo hasta tres, preferiblemente 1 o 2, sustituyentes independientemente seleccionados de halo, halo-alquilo inferior, tal como trifluorometilo, hidroxil, alcoxi inferior, azido, amino, N-mono- o N,N-di-(alquilo inferior y/o alcanilo C₁₋₇)-amino, nitro, carboxil, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, ciano y/o sulfamoilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de heterocíclico que es insaturado (= que lleva el número mayor posible de enlaces dobles conjugados en los anillos), saturados o parcialmente saturados y es preferiblemente un monocíclico o en un aspecto más amplio de la invención el anillo bicíclico, tricíclico o espirocíclico; y tiene 3 a 24, más preferiblemente 4 a 16, más preferiblemente 5 a 10 y más preferiblemente 5 o 6 átomos del anillo; el anillo unido

tiene preferiblemente 4 a 12, especialmente 5 a 7 átomos del anillo. El radical heterocíclico (heterociclilo) puede ser sustituido o no sustituido por uno o más, especialmente 1 a 3, sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de los sustituyentes definidos anteriormente para alquilo sustituido y / o de uno o más de los siguientes sustituyentes: oxo (=O), tio (=S), imino(=NH), imino-alquilo inferior. Adicionalmente, heterociclilo es especialmente un radical heterociclilo seleccionado del grupo que consiste de oxirano, azetidina, azirino, aziridinilo, 1,2-oxatolano, tienilo (= tiofenilo), furano, tetrahydrofurilo, pirano, tiopirano, tiantreno, isobenzofuranilo, benzofuranilo, cromoeno, 2H-pirrolilo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, benzimidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirazolidinilo, tiazolilo, isotiazolilo, ditiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, (S-oxo o S,S-dioxo)-tiomorfolinilo, indolizino, azepano, diazepano, especialmente 1,4-diazepano, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, benzimidazolilo, cumarilo, indazolilo, triazolilo, tetrazolilo, purinilo, 4H-quinolizino, isoquinolilo, quinolilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, decahydroquinolilo, octahydroisoquinolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, eftalazino, naftiridinilo, quinoxalilo, quinazolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, furazano, fenazino, fenotiazino, fenoxazinilo, cromoeno, isocromoeno, cromoeno, benzo[1,3]dioxol-5-ilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, cada uno de estos radicales no es sustituido o sustituido por una o más, preferiblemente hasta tres, sustituyentes seleccionado de aquellos mencionados anteriormente para arilo sustituido y/o de uno o más de los siguientes sustituyentes: oxo (=O), tio (=S), imino(=NH), imino-alquilo inferior.

"Heteroarilo" se refiere a un subgrupo específico de heterociclilo, a saber cada uno de los grupos heterocíclico insaturados que también son aromáticos. Dicho heteroarilo se puede sustituir con sustituyentes como se identificó anteriormente para heterociclilo. Adicionalmente, heteroarilo puede ser una unidad estructural cargada, tal como en piridina-N-óxido. Debido a tautomerismo, por ejemplo queto-enol-tautomerismo, heteroarilo también se puede retirar como un heterociclilo parcialmente insaturado (por ejemplo 2-hidroxipiridina). Por ejemplo, heteroarilo incluye piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,3,5-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, acridinilo, purinilo, pteridinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, indolilo, indazolilo, benzopirano, benzotiopirano, benzo[1,3]dioxol, benzo-imidazolilo, tetrazolilo, furano, benzofuranilo, oxazolilo, isoxazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, etc.

"Aralquilo" se refiere a un grupo arilo unido a la molécula por medio de un grupo alquilo, tal como un grupo metilo o etilo, preferiblemente fenilo o bencilo, en particular bencilo. De forma similar, cicloalquiloalquilo y heterociclilo representa un grupo cicloalquilo unido a la molécula por medio de un grupo alquilo o un grupo heterociclilo unido a la molécula por medio de un grupo alquilo. En cada caso, arilo, heterociclilo, cicloalquilo y alquilo se puede sustituir como se definió anteriormente.

"Tratamiento" incluye tratamiento profiláctico (preventivo) y terapéutico así como también el retraso de la progresión de una enfermedad o trastorno.

"Enfermedades mediadas por quinasa FGFR" (especialmente enfermedades mediadas por quinasa FGFR3) son dichas enfermedades, trastornos o afecciones (colectivamente "enfermedades") que responden en una forma beneficiosa, por ejemplo alivio de uno o más síntomas, retraso del inicio de una enfermedad, hasta cura temporal o completa de una enfermedad, a la inhibición de una proteína tirosina quinasa, especialmente la inhibición de una quinasa FGFR (tal como FGFR3). Entre las enfermedades que se van a tratar por la inhibición FGFR, se pueden mencionar especialmente enfermedades proliferativas tales como enfermedades de cáncer, tumores sólidos como cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer endometrial, cáncer hepatocelular, glioblastoma, o mieloma múltiple, trastornos proliferativos mieloides EMS.

Las "Sales", (que significa "o sales del mismo" o "o una sal del mismo"), que pueden estar presentes solas o en mezcla con el compuesto libre de la fórmula (I) son preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables. Se forman dichas sales, por ejemplo, como sales de adición ácida, preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, de los compuestos de la fórmula (I) con un átomo de nitrógeno básico, especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos, tales como ácido fumárico o ácido metansulfónico. Para propósitos de aislamiento o purificación también es posible utilizar sales farmacéuticamente no aceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solo se emplean las sales farmacéuticamente aceptables o los compuestos libres (cuando son aplicables en la forma de preparaciones farmacéuticas), y por lo tanto estas se prefieren. En vista de la relación cercana entre los compuestos novedosos en forma libre y aquellos en la forma de sus sales, que incluyen aquellas sales que se pueden utilizar como intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos libres aquí adelante y después se entiende que se refiere también a las sales correspondientes, según sea apropiado y conveniente.

La combinación se refiere a una combinación fija en una forma de dosificación unitaria, o un equipo de partes para la administración combinada en donde un compuesto de la fórmula (I) y un socio de combinación (por ejemplo otro fármaco como se explica adelante, que también se denomina como "agente terapéutico" o "coagente") se puede

5 administrar independientemente al mismo tiempo o en forma separada dentro de intervalos de tiempo, especialmente cuando estos intervalos de tiempo permiten que los patrones de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo sinérgico. Los términos "coadministración" o "administración combinada" o similares como se utiliza aquí significa que abarcan la administración del socio de combinación seleccionado a un único sujeto en
 10 necesidad del mismo (por ejemplo un paciente), y se pretende que incluyan regímenes de tratamiento en los que los agentes no se administran necesariamente mediante la misma ruta de administración o al mismo tiempo. El término "combinación farmacéutica" como se utiliza aquí significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones fijas y no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de la fórmula (I) y un socio de
 15 combinación, se administran a un paciente en forma simultánea en la forma de una dosificación o entidad única. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de la fórmula (I) y un socio de combinación, se administran a un paciente como entidades separadas ya sea simultáneamente, concurrentemente o secuencialmente sin límites de tiempo específicos, en donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. El último también aplica a terapia de cóctel, por ejemplo la administración de tres o más ingredientes activos.

En realizaciones preferidas, que se prefieren independientemente, colectivamente o en cualquier combinación o subcombinación, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida, en donde los sustituyentes son como se define aquí.

20 En una realización adicional 2, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal, solvato, óxido N del mismo, en donde cuando el anillo B representa fenilo y n representa 2, los sustituyentes R^{B2} - R^{B1} están en las posiciones orto; y en donde cuando el anillo B representa fenilo y n representa 4, los sustituyentes R^{B2} - R^{B1} están en las posiciones orto y meta.

En una realización adicional 3, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal, solvato, óxido N del mismo, en donde

25 m representa 0, 1, 2 o 3;

y

n representa 0, 1 o 2.

En una realización adicional 4, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal, solvato, óxido N del mismo, en donde

30 R^1 representa hidrógeno,

fluoro,

cloro,

alquilo C_{1-4} ,

35 alquilo C_{1-4} sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de heterociclilo monocíclico, saturado que tiene 5 a 6 átomos del anillo y cuyo heterociclilo se sustituye o no se sustituye por alquilo C_{1-4} , amino, amino mono sustituido en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} -amino-alquilo C_{1-4} , di-alquilamino C_{1-4} alquilo C_{1-4} , amino disustituido en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} -amino-alquilo C_{1-4} , di-alquilamino C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , fluoro-alcoxi C_{1-4} , cloro-alcoxi C_{1-4} ;

40 R^2 representa hidrógeno,

fluoro,

cloro,

alquilo C_{1-4} ,

45 alquilo C_{1-4} sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de heterociclilo monocíclico, saturado que tiene 5 a 6 átomos del anillo y cuyo heterociclilo se sustituye o no se sustituye por alquilo C_{1-4} , amino, amino mono sustituido en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-4} , alquilo

C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di-alquilo C₁₋₄-amino alquilo C₁₋₄, amino disustituido en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoro-alcoxi C₁₋₄, cloro-alcoxi C₁₋₄;

5 A representa una unidad estructural aromática seleccionada del grupo que consiste de fenilo, naftilo o una unidad estructural heteroaromática con 5 a 6 anillos y por lo que por lo menos uno de los heteroátomos es nitrógeno, cada unidad estructural aromática o heteroaromática se sustituye o no se sustituye por uno o más sustituyentes -R^{A1}-R^{A2};

10 B representa una unidad estructural aromática seleccionada del grupo que consiste de fenilo, naftilo o una unidad estructural heteroaromática con 5 a 10 anillos y por lo que por lo menos uno de los heteroátomos es nitrógeno o azufre, cada unidad estructural aromática o heteroaromática se sustituye o no se sustituye por uno o más sustituyentes -R^{B1}-R^{B2};

15 R^{A1} representa hidrógeno; o alquilcarbonilo C₁₋₄, alcoxycarbonil C₁₋₄, aminocarbonilo, N,N-di-alquilaminocarbonilo C₁₋₄; o hidroxil, alcoxi C₁₋₄, N,N-di-alquilamino C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄; heterociclil- alcoxi C₁₋₄ por lo que dicho heterociclilo tiene 5 a 6 átomos del anillo, por lo menos un átomo de anillo es nitrógeno, se une por medio de nitrógeno, se sustituye opcionalmente por alquilo C₁₋₄; o un grupo -NR^{A3}R^{A4};

R^{A2} representa un enlace directo o un alcanodiilo C₁₋₆ de cadena recta o de cadena ramificada;

R^{A3} y R^{A4} representa independientemente cada uno de metilo, etilo, n- o iso-propilo, n-, iso-, sec- o tertbutilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, amino-metilo o -etilo, dimetilaminometilo o etilo, aminocarbonil- metilo o etilo, N,N-dimetilaminocarbonil-metilo o etilo, N,N-dietilaminocarbonil-metilo o etilo o

20 R^{A3} y R^{A4} juntos representan con el nitrógeno al que se unen un heterociclo saturado, insaturado o parcialmente saturado seleccionados del grupo que consiste de azetidina, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, y que se sustituye opcionalmente por 1 sustituyente seleccionados del grupo que consiste de metilo, etilo, n- o iso-propilo, n-, iso-, sec- o tert-butilo, ciano, halógeno, hidroxil, oxo, hidroxietilo, bencilo, metoxibencilo, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino;

25 R^{B1} representa metilo, etilo, n- o iso-propilo, n-, iso-, sec- o tert-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, metoxil, etioxi, n- o iso-propoxil, n-, iso-, sec- o tert-butoxi, n-pentoxil, n-hexoxil, n-heptoxil, fluormetilo, clormetilo, trifluormetilo, fluoro, cloro, bromo;

m representa 0 o 1;

n representa 0 o 1.

30 En una realización adicional 5, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal, solvato, óxido N del mismo, en donde

R¹ representa hidrógeno, (2-dimetilamino-etil)-metil-amino, 4-etil-piperazin-1-ilmetilo, metilo;

R² representa hidrógeno, (2-dimetilamino-etil)-metil-amino, 4-etil-piperazin-1-il-metilo, metilo;

35 A representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido en donde dicho arilo o heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de fenilo, piridilo, pirimidilo, pirolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo y en donde dicho arilo o heteroarilo se sustituye o no se sustituye por uno o más sustituyentes -R^{A1}-R^{A2};

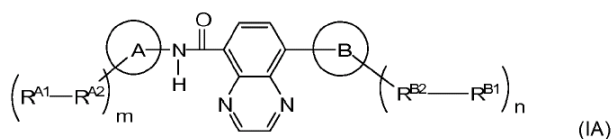
B representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido en donde dicho arilo o heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de fenilo, naftilo, piridilo, piridil-N-óxido, quinilino, isoquinilino, tiofenilo, tionaftenilo y en donde dicho arilo o heteroarilo se sustituye o no se sustituye por uno o más sustituyentes -R^{B1}-R^{B2};

40 R^{A1} representa hidrógeno; o metoxycarbonilo, tert.butoxicarbonilo, aminocarbonilo; o un grupo -NR^{A3}R^{A4};

R^{A2} representa un enlace directo, metandiilo, 1,2-etanodiilo, 1,1-etanodiilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-propanodiilo y 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-butanodiilo;

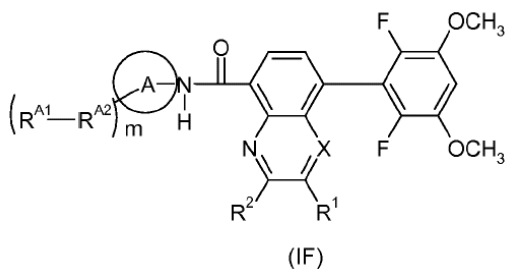
R^{B1} representa metilo, metoxil, trifluormetilo, fluoro, cloro.

En una realización adicional 6, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (IA),



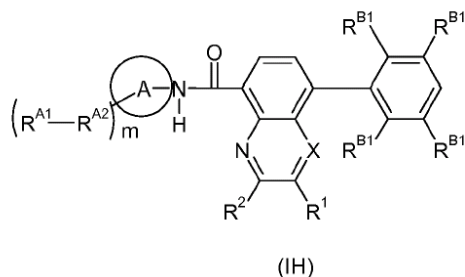
o una sal, solvato, óxido N del mismo, en donde los sustituyentes son como se define en cualquiera de las realizaciones anteriores.

5 En una realización adicional 7, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (IF), o una sal, solvato, óxido N del mismo,



en donde R^1 , R^2 , R^{A1} - R^{A2} , A, X y m son como se define en las realizaciones 1, 2 o 5 anteriores.

En una realización adicional 8, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (IH), o una sal, solvato, óxido N del mismo,



10

en donde R^1 , R^2 , R^{A1} - R^{A2} , A, X, R^{B1} y m son como se define en las realizaciones 1, 2 o 5 anteriores.

En una realización adicional 9, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica o una sal, solvato, óxido N del mismo, seleccionado de

[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

15 [3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

(4-carbamoil-fenil)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

(4-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

(5-carbamoil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

20 (4-hidroxi-fenil)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

(4-piperazin-1-il-fenil)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

ES 2 554 513 T3

- [4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 5 (1 H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (2H-pirazol-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (3H-imidazol-4-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-dietilaminometil-1 H-imidazol-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 10 (4-pirrolidin-1-ilmetil-1 H-imidazol-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1 H-imidazol- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-1 H-imidazol- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 15 (4-dimetilaminometil-1 H-imidazol-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-morfolin-4-ilmetil-1 H-imidazol-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-piridin-2- il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 20 [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2- il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-dietilaminometil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-dimetilaminometil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 25 [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4,5-bis-dimetilaminometil-1H-imidazol-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3- il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 30 [2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-pirimidin-5- il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [2-(4-etil-piperazin-1-il)-pirimidin-5- il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- {6-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]- piridin-3-il}-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

- [6-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 5 (6-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (6-dietilaminometil-piridin-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-amida de ácido 8-(2-Fluoro-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2-Fluoro-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 10 [4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-Naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-dietilaminometil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-Naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-Naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico
- (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-Naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-Naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico
- 15 [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-Naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico
- [3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-Isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-Isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-amida de ácido 8-Isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico
- (1 H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-Isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico
- 20 [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-Isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-Isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1 H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-Isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-Benzo[b]tiofen-3-il-quinoxalina-5-carboxílico
- (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-Benzo[b]tiofen-3-il-quinoxalina-5-carboxílico
- 25 [6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-Benzo[b]tiofen-3-il-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1 H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-Benzo[b]tiofen-3-il-quinoxalina-5-carboxílico
- [3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-amida de ácido 8-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 30 (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(4-Metil-tiofen-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico

ES 2 554 513 T3

- [6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(4-Metil-tiofen-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(4-Metil-tiofen-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico
- (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(4-Metil-tiofen-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico
- [3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 5 [4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 10 [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1 H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- piridin-3-ilamida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- piridin-2-ilamida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-metil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 15 (5-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil)-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- piridin-3-ilamida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carboxílico
- piridin-3-ilamida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carboxílico
- piridin-2-ilamida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (1 H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-quinoxalina-5-carboxílico
- 20 piridin-2-ilamida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-quinoxalina-5-carboxílico
- piridin-3-ilamida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-quinoxalina-5-carboxílico
- 25 [6-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- piridin-3-ilamida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- piridin-2-ilamida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (
- 30 4-pirrolidin-1-ilmetil-1 H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil)-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2-Fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-Fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

ES 2 554 513 T3

- (4-pirrolidin-1-ilmetil-1 H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2-Fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(3-Metoxi-2,5-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-5-metoxi-3,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 5 [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,5-Dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 10 [5-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(1,1-dioxotiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 15 {5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 20 [5-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(2,2-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 25 (6-piperazin-1-ilmetil-piridin-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(3,3-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 30 [6-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(3,5-Dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- {5-[4-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(3,5-Dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- {5-[4-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(3,5-Dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 35 {5-[(carbamoilmetil-metil-amino)-metil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- {5-[(dimetilcarbamoilmetil-metil-amino)-metil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

- (5-imidazol-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [1-(2-dimetilaminoetil)-1H-pirrol-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2,3-dimetil-quinoxalina-5-carboxílico
- 5 (5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2,3-dimetil-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 10 [5-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 15 [5-(2,2-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(3,3-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 20 (6-piperazin-1-ilmetil-piridin-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-morfolin-4-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 25 {5-[(carbamoilmetil-metil-amino)-metil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- {5-[(dimetilcarbamoilmetil-metil-amino)-metil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-imidazol-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 30 [1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirrol-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 35 [4-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-Fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-

carboxílico

[5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

(5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

5 [5-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

(5-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil)-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

10 {5-[(dimetilcarbamoilmetil-metilamino)-metil]-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

{5-[(carbamoilmetil-metil-amino)-metil]-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

(5-imidazol-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

15 [5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

(4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

20 [4-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

[5-(4-bencil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

{4-[(etil-metil-amino)-metil]-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

25 (4-dietilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico

(1-bencil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico

(1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico

(3H-imidazol-4-il)-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico

30 (4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico

[5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico

{5-[4-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-il)-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico

35 (5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico

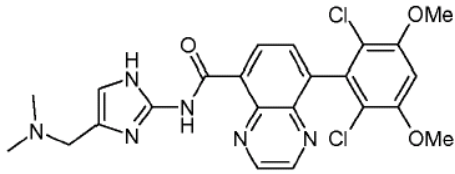
[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico

[6-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico

- {6-[4-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-ilmetil]- piridin-3-il}-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- (6-piperazin-1-ilmetil-piridin-3-il)-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- (4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2- il)-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- 5 (5-[[2-dimetilamino-etil]-metil-amino]-metil)- piridin-2-il)-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2- il]-amida de ácido 5-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- (4-d imetilaminometil-1 H-imidazol-2- il)-amida de ácido 5-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- 10 [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 2-il]-amida de ácido 5-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- (4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2- il)-amida de ácido 5-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1 H-imidazol- 2-il]-amida de ácido 5-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- (4-formil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 15 (4-[[2-dimetilaminoetil)-metil-amino]- metil]-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- {4-[[2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-1H-imidazol- 2-il}-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 20 {4-[[cianometil-metil-amino)-metil]-1H-imidazol- 2-il}-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(3-ciano-azetidín-1-ilmetil)-1 H-imidazol- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(3,3-difluoro-azetidín-1-ilmetil)-1 H-imidazol- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 25 (4-formil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-metilaminometil-1H-imidazol-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico y
- (4-N,N-dimetil-N-oxidil-aminometil-1H-imidazol- 2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico.
- 30 En una realización adicional 10, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), o una sal, solvato, óxido N del mismo, seleccionado de
- (4-dietilaminometil-1 H-imidazol-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-pirrolidín-1-ilmetil-1 H-imidazol-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1 H-imidazol- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 35 [4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-1 H-imidazol- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-dimetilaminometil-1 H-imidazol-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-morfolín-4-ilmetil-1 H-imidazol-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

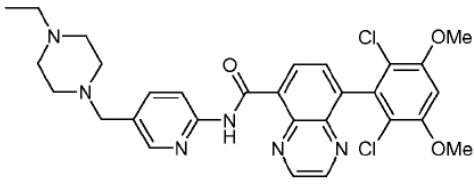
- [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 5 (5-[[2-dimetilamino-etil]-metil-amino]-metil)-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-pirrolidin-1-ilmetil-1 H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 10 (4-dimetilaminometil-1 H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-[[2-dimetilamino-etil]-metil-amino]-metil)-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-morfolin-4-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 15 [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1 H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-1 H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 20 [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-[[2-dimetilamino-etil]-metil-amino]-metil)-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 25 (4-dimetilaminometil-1 H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1Himidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 30 {4-[(etil-metil-amino)-metil]-1H-imidazol-2-il}-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico y
- (4-dietilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

En una realización adicional 11, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) que es (4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico:



o una sal, solvato, óxido N del mismo.

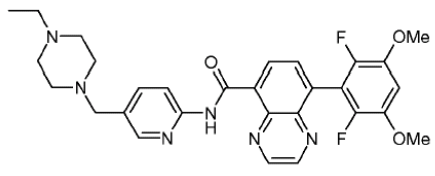
En una realización adicional 12, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) que es [5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5- dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5- carboxílico:



5

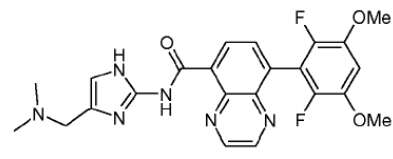
o una sal, solvato, óxido N del mismo.

En una realización adicional 13, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), que es [5-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5- dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5- carboxílico:



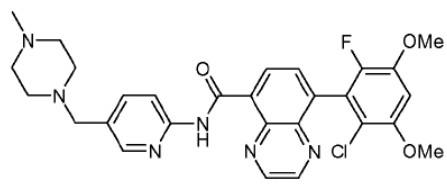
10 o una sal, solvato, óxido N del mismo.

En una realización adicional 14, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), que es (4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5- dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5- carboxílico o



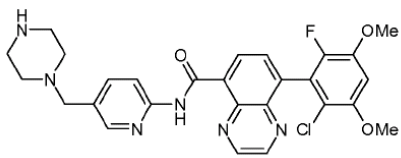
una sal, solvato, óxido N del mismo.

15 En una realización adicional 15, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) que es [5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro- 3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5- carboxílico



o una sal, solvato, óxido N del mismo.

En una realización adicional 16, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I), que es (5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2-Cloro-6- fluor-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5- carboxílico



o una sal, solvato, óxido N del mismo.

- 5 La invención también proporciona, en un segundo aspecto, los usos farmacológicos de los compuestos de la fórmula (I). Los compuestos de la fórmula (I) tienen propiedades farmacológicas valiosas, como se describe antes y se describe después. Estos inhiben diversas proteínas quinasas, tales como tirosinas quinasas, por ejemplo las quinasas VEGFR2 (KDR), PDGFR, cKIT, LCK, cAbl, RET y FGFR, especialmente FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4.

Experimentos In vitro

- 10 La eficacia de los compuestos de la fórmula (I) como inhibidores de la actividad de proteína quinasa se puede demostrar de acuerdo con procedimientos conocidos; en particular de acuerdo con los ensayos descritos en la parte experimental adelante. Generalmente, la actividad de una proteína quinasa se evalúa en la presencia o ausencia del inhibidor al medir la fosforilación de un sustrato sintético mediante dominios de quinasa etiquetados His o GST de terminal N purificada, en la presencia de concentraciones seleccionada de ATP y utilizando la tecnología de ensayo apropiada: Transferencia de Energía de Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo (TR-FRET) (LanthaScreen™) o sistema de Calibrador microfluídico.

Experimentos In vivo

También existen experimentos para demostrar la actividad antitumoral de los compuestos de la fórmula (I) *in vivo* de acuerdo con los métodos conocidos en el campo (por ejemplo como se describe aquí).

- 20 La actividad antitumoral *in vivo* se prueba, por ejemplo, utilizando estirpes celulares de carcinoma de vejiga, tal como la estirpe celular RT112 de célula transicional de vejiga urinaria humana (DSMZ ACC # 418).

- Los tumores se obtienen después de inyección subcutánea de las células respectivas (mínimo 1×10^6 células en 100 ml de solución salina fisiológica regulada con fosfato) en el ratón o rata portadora. El tratamiento se inicia, tan pronto como el tumor haya alcanzado un tamaño promedio de 100 mm^3 . Se determina el crecimiento del tumor tres veces a la semana y 24 h después del último tratamiento mediante la medición del diámetro perpendicular. En el caso de tumores, se determinan los volúmenes del tumor de acuerdo con la Fórmula $L \times D \times p/6$ (véase Evans, B.D., Smith, I.E., Shorthouse, A.J. and Millar, J.J., Brit. J. Cancer, 45: 466-468, 1982). La actividad antitumoral se expresa como T/C% (aumento promedio del volumen del tumor de animales tratados dividido por el aumento promedio del volumen del tumor en animales de control multiplicado por 100). La regresión del tumor (%) representa el volumen de tumor promedio más pequeño comparado con el volumen de tumor promedio al inicio del tratamiento. Cada animal en el que el tumor alcanza un diámetro de más de $1,5 \text{ a } 2 \text{ cm}^3$ se sacrifica.

Estudios Clínicos

- La actividad farmacológica de un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, se puede demostrar en un estudio clínico o en un procedimiento de prueba de acuerdo con los métodos generalmente aceptados en el campo; por ejemplo como se describe esencialmente aquí adelante.

- Los estudios clínicos adecuados son, por ejemplo, estudios de escala de dosis, no aleatorios, de marca abierta en pacientes con una de las enfermedades neoplásicas mencionadas anteriormente. Los efectos beneficiosos en enfermedades proliferativas se pueden determinar directamente a través de los resultados de estos estudios o mediante cambio en el diseño del estudio que se conocen como tal por un experto en la técnica. La eficacia del tratamiento se puede determinar en dichos estudios, por ejemplo, en el caso de tumores después de 18 o 24 semanas mediante evaluación radiológica de los tumores cada 6 semanas, en el caso de una leucemia por ejemplo mediante determinación del conteo de glóbulos blancos aberrantes, y al teñir células mononucleares y/o por medio de la determinación de la enfermedad residual mínima (MRD) por ejemplo mediante FACS-LPC MRD o PCR.

- Alternativamente, se puede utilizar un estudio doble ciego, controlado por placebo con el propósito de probar los beneficios de los compuestos de la fórmula (I) mencionados aquí.

Un esquema de ejemplo (aunque no limitante) para administración de un compuesto de la fórmula (I) es la administración diaria, con preferiblemente 1 a 3 dosificaciones diarias durante un periodo mayor, posiblemente hasta que la enfermedad se cura o, si solo se logra tratamiento paliativo, mientras se requiera; alternativamente, tratamiento por ejemplo durante 5 días, y/o es posible la administración en los días 1, 4 y 9, con repetición eventual después de un determinado periodo sin tratamiento. Alternativamente, es posible el tratamiento varias veces al día (por ejemplo 2 a 5 veces) o tratamiento mediante administración continua (por ejemplo infusión), por ejemplo en los puntos de tiempo indicados en la última oración. Generalmente, la administración es oralmente o parenteralmente, preferiblemente oralmente. Los compuestos de prueba preferiblemente se diluyen en agua o en 0.9% de solución salina estéril.

5
10 Enfermedades:

Sobre la base de estas pruebas y estudios, un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención muestra eficacia terapéutica especialmente contra trastornos dependientes de la proteína tirosina quinasa ("enfermedades dependientes de la proteína tirosina quinasa") tales como FGFR, VEGFR2 (KDR), PDGF-R, cKIT, LCK, cABL, RET, especialmente enfermedades proliferativas mediadas por la actividad quinasa FGFR. Los compuestos de la fórmula (I), que inhiben las actividades de proteína tirosina quinasa mencionadas, especialmente las proteínas tirosina quinasa mencionadas anteriormente y adelante, por lo tanto se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades dependientes de proteína quinasa. Sin embargo, un compuesto de la fórmula (I) es en particular útil en el tratamiento de las enfermedades identificadas adelante.

15
20 Las enfermedades dependientes de FGFR incluyen una amplia variedad de trastornos o afecciones conocidas por el experto en la técnica.

Un primer grupo de FGFR depende de enfermedades que se relacionan con una enfermedad proliferativa benigna o maligna, por ejemplo un cáncer, por ejemplo tumores y/o metástasis (donde quiera que se encuentren). En una realización preferida, la enfermedad proliferativa es un cáncer. Las enfermedades proliferativas incluyen, sin estar limitadas a, cánceres de vejiga, cuello uterino, o carcinomas epidermoides orales (en particular con FGFR3 mutado y/o expresión elevada de FGFR3), mieloma múltiple (en particular con translocación cromosómica t(4,14)), cáncer de mama (en particular con amplificación génica y /o sobreexpresión de proteína de FGFR1, FGFR2 o FGFR4), cáncer de endometrio (en particular con mutaciones FGFR2), cáncer hepatocelular (en particular con expresión elevada de ligandos FGFR3 o FGFR4 o FGF), cualquier tipo de cáncer con una amplificación del amplicón 11q13, que contiene el locus FGF3, FGF4 y FGF19, por ejemplo cáncer de mama, cáncer hepatocelular, trastornos mieloproliferativos EMS (en particular con proteínas de fusión FGFR1 anormales), linfomas (en particular con proteínas de fusión FGFR3 anormales), glioblastomas (en particular con mutaciones o expresión anormal de FGFR1), carcinomas gástricos (en particular con mutaciones FGFR2 o sobreexpresión o mutaciones FGFR3), carcinomas pancreáticos (en particular con expresión anormal de FGFR1 o FGFR4), carcinomas de próstata (en particular con expresión anormal de ligandos FGFR1, FGFR4, o FGF); tumores de la pituitaria (en particular con FGFR4 anormal), cualquier cáncer que requiera angiogenia.

25
30
35 Un segundo grupo de enfermedades dependientes de FGFR se relacionan con trastornos diferentes a cáncer. Dichos trastornos diferentes a cáncer incluyen, sin estar limitados a, tumores benignos de la piel (en particular con mutaciones que activan FGFR3), trastornos esqueléticos (en particular que resulta de mutaciones en FGFR) que incluyen acondroplasia, hipocondroplasia, acondroplasia severa con retardo del desarrollo y acanthosis nigricans (SADDAN), displasia tanatóforica (TD), craniosinostosis coronal de muenke, síndrome de crouzon con acanthosis nigricans, las formas esporádicas y familiares del síndrome Pfeiffer; trastornos relacionados con alteraciones de homeostasis de fosfato, por ejemplo raquitismo hipofosfatémico dominante autosómico (ADHR, en particular relacionado con mutaciones de sentido erróneo de FGF23), raquitismo hipofosfatémico ligado a x (XLH); un trastorno dominante ligado a x relacionado con mutaciones inactivantes en el gen PHEX), osteomalacia inducida por tumor (TIO, un trastorno adquirido de fosfato aislado), o displasia fibrosa ósea (FD).

Un tercer grupo de enfermedades dependientes de FGFR se relaciona con enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias. Se encuentra que la inhibición de la actividad de FGFR representa un medio para tratar enfermedades autoinmunitarias o inflamatorias mediadas por células T, como por ejemplo en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias o inflamatorias mediadas por células T que incluyen pero no se limitan a artritis reumatoide (RA), artritis de colágeno II, esclerosis múltiple (MS), lupus eritematoso sistémico (SLE), soriasis, diabetes de inicio juvenil, enfermedad de Sjogren, enfermedad de tiroides, sarcoidosis, uveítis autoinmunitaria, enfermedad inflamatoria del intestino (colitis ulcerativa y de Crohn y), enfermedad celiaca y miastenia gravis.

40
45
50
55 Un cuarto grupo de enfermedades dependientes de FGFR se relaciona con el grupo que consiste de obesidad, diabetes y/o enfermedades relacionadas con estas. También se han descrito métodos para antagonizar los FGFR, especialmente FGFR1 o FGFR4, que son útiles en el tratamiento de obesidad, diabetes y/o enfermedades relacionadas con estas, tal como síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, niveles de triglicéridos y colesterol aberrantes, trastornos dermatológicos por ejemplo infecciones, venas varicosas, Acanthosis nigricans, eczema, intolerancia al ejercicio, diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia, colelitiasis,

5 lesión ortopédica, enfermedad tromboembólica, restricción coronaria o vascular (por ejemplo aterosclerosis), somnolencia diurna, apnea del sueño, enfermedad renal en etapa final, enfermedad de vesícula, gota, trastornos cardiacos, respuesta inmunitaria deteriorada, función respiratoria deteriorada, infecciones luego de heridas, infertilidad, enfermedad hepática, dolor de espalda, complicaciones obstétricas y ginecológicas, pancreatitis, apoplejía, complicaciones quirúrgicas, incontinencia por estrés urinario y/o trastornos gastrointestinales.

Adicionalmente, se ha reportado que la expresión mejorada (especialmente bronquial) de los FGFR, especialmente FGFR1, se asocia con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (COPD).

10 Adicionalmente, también se ha descrito que el Factor de Crecimiento de Fibroblastos Ácido (especialmente FGF-1) y FGFR1 está implicado en señalización aberrante en retinoblastoma, que conduce a proliferación luego de unión de FGF-1.

15 Las enfermedades dependientes de la proteína quinasa no FGFR incluyen enfermedades dependientes de VEGFR2 (KDR), PDGF, cKIT, LCK, cABL y RET y son especialmente enfermedades proliferativas, preferiblemente tumores benignos o especialmente malignos (por ejemplo carcinoma renales, hepáticos, glándulas adrenales, hepáticos, de mama, estómago, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmones, vagina o tiroides, sarcoma, glioblastomas y numerosos tumores de cabeza y cuello, así como también leucemias). Estos son capaces de producir la regresión de tumores y evitar la formación de metástasis de tumor y el crecimiento de (también micro)-metástasis. Además se pueden utilizar en hiperproliferación epidérmica (por ejemplo soriasis), en hiperplasia de próstata, y en el tratamiento de neoplasias, especialmente de carácter epitelial, por ejemplo carcinoma mamario. También es posible utilizar los compuestos de la fórmula (I) en el tratamiento de enfermedades del sistema inmunitario en la medida que están involucradas diversas o, especialmente, proteínas tirosina quinasa individuales; adicionalmente, los compuestos de la fórmula (I) también se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central o periférico en donde está involucrada la transmisión de señal mediante por lo menos una proteína quinasa tirosina, especialmente seleccionada de aquellas mencionadas específicamente.

25 Las enfermedades dependientes de VEGFR2 (KDR) incluyen una variedad de trastornos o afecciones conocidas por el experto en la técnica. El receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2; KDR) se expresa en el endotelio vascular primario y es esencial para el desarrollo vascular normal. La angiogenia, o el surgimiento de nuevos vasos sanguíneos, también es un proceso central en el crecimiento de tumores sólidos. Para muchos cánceres, el grado de vascularización de un tumor es un indicador de pronóstico negativo que significa enfermedad agresiva y aumenta el potencial para metástasis. Esfuerzos recientes para entender la base molecular de angiogenia asociada con tumor han identificado objetivos terapéuticos potenciales, que incluyen el receptor tirosina quinasa para el factor de crecimiento endotelial vascular de factor angiogénico (VEGF). Los compuestos de la fórmula (I) como inhibidores de la actividad del receptor tirosina quinasa VEGF, pueden inhibir principalmente el crecimiento de vasos sanguíneos y sin embargo, por ejemplo, son efectivos contra una serie de enfermedades asociadas con angiogenia desregulada, especialmente enfermedades provocadas por neovascularización ocular, especialmente retinopatías, tales como retinopatía diabética o degeneración macular relacionada con la edad, soriasis, hemangioblastoma, tal como hemangioma, trastornos proliferativos de célula mesangial, tales como enfermedades renales crónicas o agudas, por ejemplo nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica o rechazo de trasplante, o especialmente enfermedad renal inflamatoria, tal como glomerulonefritis, especialmente glomerulonefritis mesangioproliferativa, síndrome hemolítico-urémico, nefropatía diabética, nefroesclerosis hipertensiva, ateroma, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, diabetes, endometriosis, asma crónica, y especialmente enfermedades neoplásicas, por ejemplo los así llamados tumores sólidos (especialmente cánceres del tubo gastrointestinal, páncreas, mama, estómago, cuello uterino, vejiga, riñón, próstata, ovarios, endometrio, pulmón, cerebro, melanoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, mesotelioma pleural maligno, linfoma o mieloma múltiple) y tumores líquidos (por ejemplo leucemias), especialmente aquellos que expresan KDR, son especialmente importantes. Un compuesto de la fórmula (I) inhibe el crecimiento de tumores y es especialmente adecuado para evitar la propagación metastásica de tumores y el crecimiento de micrometástasis. Estas enfermedades de esta forma también pueden ser enfermedades dependientes de la proteína quinasa.

50 Las enfermedades dependientes de PDGF incluyen una amplia variedad de trastornos o afecciones conocida por el experto en la técnica. Los compuestos de la fórmula (I), en vista de su actividad como inhibidores del receptor PDGF, también son especialmente apropiados en el tratamiento de enfermedades proliferativas, especialmente glioblastoma, cáncer microcítico de pulmón, aterosclerosis, trombosis, soriasis, escleroderma o fibrosis.

55 Las enfermedades dependientes de cKIT incluyen una amplia variedad de trastornos o afecciones conocidas por el experto en la técnica. Se sabe que dichas quinasas se expresan frecuentemente aberrantemente en cánceres humanos comunes tales como cáncer de mama, cánceres de cabeza y cuello, cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, rectal o estómago, leucemia, y cáncer de ovario, bronquial, pulmonar o pancreático. Se ha documentado la expresión de quinasa KIT en una amplia variedad de cánceres humanos tales como mastocitosis/leucemia de mastocitos, tumores estromales gastrointestinales (GIST), carcinoma pulmonar microcítico (SCLC), linfoma de células T/citotóxicas sinonasales, cáncer testicular (seminoma), carcinoma de tiroides, melanoma

5 maligno, carcinoma de ovario, carcinoma quístico adenoide, leucemia mielogenosa aguda (AML), carcinoma de
 10 mama, leucemia linfoblástica aguda de células T pediátrica, angiosarcoma, linfoma anaplásico de células grandes,
 15 carcinoma endometrial, y carcinoma de próstata. La actividad de quinasa de KIT ha sido implicada en la
 20 patofisiología de varios de estos y tumores adicionales que incluyen carcinoma de mama, SCLC, GIST, tumores de
 25 célula germinal, leucemia de mastocitos, neuroblastoma, AML, melanoma y carcinoma de ovario. Adicionalmente, el
 30 equipo C es un receptor de tirosina quinasa expresado sobre la superficie de los mastocitos, en el que el factor de
 35 blastocitos (SCF) es un ligando. La señalización del equipo c aberrante es un mediador de determinadas
 40 enfermedades autoinmunitarias. La unión de SCF al receptor de equipo c media diversas funciones del mastocito.
 45 Como un mediador importante de la función de mastocitos, el equipo c cumple una función en las patologías
 50 asociadas con mastocitos (MC). El equipo C funciona a través de la generación de mastocitos, que cumple una
 55 función importante en la activación de enfermedades autoinmunitarias.

15 Las enfermedades dependientes de LCK incluyen una amplia variedad de trastornos o condiciones conocidas por el
 20 experto en la técnica. El LCK es una tirosina quinasa citoplásmica de la familia Src expresada en células T y células
 25 citotóxicas. Se acepta generalmente que la actividad de Lck es importante para la señalización mediada por el
 30 receptor de células T y conduce a activación y desarrollo de células T normales. Sin embargo, los compuestos de la
 35 fórmula (I) son un inmunosupresor útil para el tratamiento de trastornos autoinmunitarios e inflamatorios y / o
 40 rechazo de trasplante de órgano (en particular mediado por células T).

20 Las enfermedades dependientes de cABL incluyen una amplia variedad de trastornos o afecciones conocidas por
 25 aquellos expertos en la técnica. En CML, una translocación cromosómica recíprocamente balanceada en blastocitos
 30 Hematopoyéticos (HSC) produce el gen híbrido BCRABL. El último codifica la proteína de fusión oncogénica Bcr-Abl.
 35 Aunque el ABL codifica una proteína tirosina quinasa herméticamente regulada, que cumple una función
 40 fundamental en la regulación de la proliferación celular, adherencia y apoptosis, el gen de fusión BCR-ABL se
 45 codifica como quinasa constitutivamente activa, que transforma los HSC para producir un fenotipo que exhibe la
 50 proliferación clonal desregulada, reduce la capacidad de adherir el estroma de médula ósea y reduce una respuesta
 55 apoptótica en estímulo mutagénico, que permite acumular más progresivamente las transformaciones malignas. Los
 60 compuestos de la fórmula (I), en vista de su actividad como inhibidores de tirosina quinasa de proteína Abl p,
 también son especialmente apropiadas en el tratamiento de leucemias, por ejemplo CML o leucemia linfoblástica
 aguda (ALL).

30 Las enfermedades dependientes de RET incluyen una amplia variedad de trastornos o afecciones conocidas por el
 35 experto en la técnica. En humanos, se encuentran mutaciones RET activantes en neoplasia 2 endocrina múltiple de
 40 síndrome de cáncer heredado y en carcinomas de tiroides papilar y medular esporádicos. El tipo y ubicación
 45 específica de las mutaciones RET se correlacionan fuertemente con el fenotipo deseado y también tienen valor
 50 diagnóstico y pronóstico. Adicionalmente, los tumores de tiroides asociados con RET abarcan cánceres de las
 55 células C parafoliculares y de células epiteliales foliculares, de las que los más comunes son carcinomas de tiroides
 60 papilar. Adicionalmente, las mutaciones RET provocan neoplasia tipo 2 endocrina múltiple de síndrome de cáncer de
 inicio temprano asociado con diversos tumores endocrinos que incluyen MTX, PC e hiperplasia paratiroide.

40 La invención también proporciona, en un tercer aspecto, una combinación de un compuesto de la fórmula (I) y uno o
 45 más agentes terapéuticos adicionales. Un compuesto de la fórmula (I) se puede administrar solo o en combinación
 50 con uno o más de otros agentes terapéuticos, posible terapia de combinación que tiene la forma de combinaciones
 55 fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos son
 60 escalonados o se dan independientes entre sí, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más
 de otros agentes terapéuticos. Un compuesto de la fórmula (I) se puede administrar además o en adición
 especialmente para terapia de tumor en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, intervención
 quirúrgica, o una combinación de estos. La terapia a largo plazo es igualmente posible como es la terapia adyuvante
 en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describió anteriormente. Otros tratamientos posibles son
 terapia para mantener el estado del paciente después de regresión de tumor, o incluso terapia quimiopreventiva, por
 ejemplo en pacientes en riesgo.

50 Sin embargo, se puede utilizar un compuesto de la fórmula (I) de manera ventajosa en combinación con otros
 55 compuestos antiproliferativos. Dichos compuestos antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a inhibidores
 60 aromatasas; antiestrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; compuestos activos de
 microtúbulo; compuestos alquilantes; inhibidores de desacetilasa histona; compuestos que inducen procesos de
 diferenciación celular; inhibidores de ciclooxigenasa; inhibidores MMP; inhibidores mTOR; antimetabolitos
 antitumorales; compuestos de platino; compuestos que dirigen/reducen una actividad de quinasa de lípidos o
 proteína y adicionalmente compuestos antiangiogénicos; compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de
 una proteína o fosfatasa de lípidos; agonistas de gonadotropina; antiandrógenos; inhibidores de aminopeptidasa
 metionina; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de
 heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores de proteasoma;
 compuestos utilizados en el tratamiento de cánceres hematológicos; compuestos que dirigen, reducen o inhiben la
 actividad de Flt-3; inhibidores Hsp90 tales como 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-
 dimetilaminoetilamino-17-demetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de

Conforma Therapeutics; temozolomida (TEMODAL®); inhibidores de proteína de husillo de quinesina, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmith Kline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores MEK tales como ARRY142886 de Array PivPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer, leucovorina, aglutinantes EDG, compuestos antileucemia, inhibidores de reductasa de ribonucleótido, inhibidores de descarboxilasa S-adenosilmetionina, anticuerpos antiproliferativos u otros compuestos quimioterapéuticos. Adicionalmente, 5
alternativamente o adicionalmente se pueden utilizar en combinación con otros métodos de tratamiento de tumor, que incluyen cirugía, radiación ionizante, terapia fotodinámica, implantes, por ejemplo con corticosteroides, hormonas, o se pueden utilizar como radiosensibilizantes. También, en tratamiento anti-inflamatorio y/o antiproliferativo, se incluye la combinación con fármacos antiinflamatorios. La combinación también es posible con 10
sustancias de fármaco antihistamina, fármacos broncodilatadores, NSAID o antagonistas de receptores quimioquina.

El término "inhibidor aromatasa" como se utiliza aquí se relaciona con un compuesto que inhibe la producción de estrógeno, es decir la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, 15
testolactona, quetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. Se puede administrar exemestano, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial AROMASIN. Se puede administrar formestano, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial LENTARON. Se puede administrar fadrozol, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial AFEMA. Se puede administrar anastrozol, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ARIMIDEX. Se puede administrar letrozol, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial FEMARA o FEMAR. Se puede administrar aminoglutetimida, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un inhibidor aromatasa es particularmente útil para el 20
tratamiento de tumores positivos del receptor de hormona, por ejemplo tumores de mama.

El término "antiestrógeno" como se utiliza aquí se relaciona con un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos en el nivel de receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a tamoxifen, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. Se puede administrar tamoxifen, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial NOLVADEX. Se puede administrar clorhidrato de raloxifeno, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial EVISTA. Se puede formular 25
fulvestrant como se describe en el documento US 4,659,516 o se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial FASLODEX. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un antiestrógeno es particularmente útil para el tratamiento de estrógeno tumores positivos de receptor, por ejemplo tumores de mama. 30

El término "antiandrógeno" como se utiliza aquí se relaciona con cualquier sustancia que es capaz de inhibir los efectos biológicos de hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida (CASODEX), que se puede formular, por ejemplo como se describe en el documento US 4,636,505. El término "agonista de gonadorelina" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a abarelix, goserelina y acetato de goserelina. Se describe goserelina en el documento US 4,100,274 y se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ZOLADEX. Se puede formular Abarelix, por ejemplo como se describe en el documento US 35
5,843,901. 40

El término "inhibidor de topoisomerasa I" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a topotecan, gimatacan, irinotecan, camptotecina y sus análogos, 9-nitrocamptotecina y el conjugado macromolecular camptotecina PNU-166148 (compuesto A1 en el documento WO99/17804). Se puede administrar irinotecan, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial CAMPTOSAR. Se puede administrar topotecan, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial HYCAMTIN. 45

El término "inhibidor de topoisomerasa II" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a las antraciclinas tales como doxorubicina (que incluyen formulación liposómica, por ejemplo CAELYX), daunorubicina, epirubicina, idarubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etoposida y teniposida. Se puede administrar etoposida, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ETOPOPHOS. Se puede administrar teniposida, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial VM 26-BRISTOL. Se puede administrar doxorubicina, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ADRIBLASTIN o ADRIAMYCIN. Se puede administrar epirubicina, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial FARMORUBICIN. Se puede administrar idarubicina, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ZAVEDOS. Se puede administrar mitoxantrona, por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial NOVANTRON. 50
55

El término "compuesto activo de microtúbulo" se relaciona con compuestos desestabilizantes de microtúbulo, estabilizantes de microtúbulo e inhibidores de polimerización de microtubulina que incluyen, pero no se limitan a taxanos, por ejemplo paclitaxel y docetaxel, alcaloides vinca, por ejemplo, vinblastina, especialmente sulfato de

5 vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolidas, cochicina y epotilonas y derivados de los mismos, por ejemplo epotilona B o D o derivados de los mismos. Se puede administrar paclitaxel por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo TAXOL. Se puede administrar docetaxel, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial TAXOTERE. Se puede administrar sulfato de vinblastina, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial VINBLASTIN R.P. Se puede administrar sulfato de vincristina, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial FARMISTIN. Se puede obtener discodermolida, por ejemplo, como se describe en el documento US 5,010,099. También se incluyen derivados de epotilona que se describen en los documentos WO98/10121, US 6,194,181, WO98/25929, WO98/08849, WO99/43653, WO98/22461 y WO00/31247. Especialmente se prefieren Epotilona A y/o B.

10 El término "compuesto alquilante" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan o nitrosourea (BCNU o Gliadel). Se puede administrar ciclofosfamida, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial CICLOSTIN. Se puede administrar ifosfamida, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial HOLOXAN.

15 El término "inhibidores de desacetilasa histona" o "inhibidores HDAC" se relaciona con los compuestos que inhiben la desacetilasa histona y que poseen actividad antiproliferativa. Estos incluye los compuestos descritos en el documento WO02/22577, especialmente N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Adicionalmente especialmente incluye ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA).

20 El término "antimetabolito antineoplásico" incluye, pero no se limita a, 5-Fluorouracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos desmetilantes de ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y antagonistas de ácido fólico tales como pemetrexed. Se puede administrar capecitabina, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial XELODA. Se puede administrar gemcitabina, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial GEMZAR.

25 El término "compuesto de platino" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, carboplatino, cis-platino, cisplatino y oxaliplatino. Se puede administrar carboplatino, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial CARBOPLAT. Se puede administrar oxaliplatino, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ELOXATIN.

30 El término "los compuestos que dirigen/reducen una proteína o actividad de quinasa de lípidos"; o una "actividad de fosfatasa de lípidos o proteínas"; o "compuestos antiangiogénicos adicionales" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, proteína tirosina quinasa y/o inhibidores de quinasa treonina y/o serina o inhibidores de quinasa de lípidos, por ejemplo,

35 a) los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivados de plaqueta (PDGFR), tal como los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de PDGFR, especialmente los compuestos que inhiben el receptor PDGF, por ejemplo un derivado N-fenil-2-pirimidina-amina, por ejemplo imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111;

b) los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR);

40 c) los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de el receptor I del factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1R), tal como los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de IGF-1 R, especialmente los compuestos que inhiben la actividad de quinasa del receptor IGF-1, tal como aquellos compuestos descritos en el documento WO02/092599, o anticuerpos que dirigen el dominio extracelular del receptor IGF-1 o sus factores de crecimiento;

45 d) los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la familia del receptor tirosina quinasa Trk, o inhibidores de efrina B4;

e) los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la familia del receptor tirosina quinasa Axl;

f) los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad del receptor tirosina quinasa Ret;

50 g) los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad del receptor tirosina quinasa Kit/SCFR, por ejemplo imatinib;

h) los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad del receptor de tirosina quinasa del equipo C, (parte de

la familia PDGFR), tal como los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la familia del receptor tirosina quinasa del equipo c, especialmente los compuestos que inhiben el receptor del equipo c, por ejemplo imatinib;

5 i) los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl, sus productos de fusión de genes (por ejemplo quinasa BCR-Abl) y mutantes, tales como los compuestos que dirigen reducen o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión de genes, por ejemplo un derivado N-fenil-2-pirimidina-amina, por ejemplo imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825)

10 j) los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de los miembros de la familia de proteína quinasa C (PKC) y Raf de las quinasas serina/treonina, miembros de la familia MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, y miembros de la familia Ras/MAPK, y/o miembros de la familia de quinasa dependiente de ciclina (CDK) y son especialmente aquellos derivados estaurosporina como se describe en el documento US 5,093,330, por ejemplo midoestaurina; los ejemplos de compuestos adicionales incluyen por ejemplo UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; 15 compuestos isoquinilina tales como aquellos descritos en el documento WO00/09495; FTI; PD184352 o QAN697 (un inhibidor P13K) o AT7519 (inhibidor CDK);

20 k) los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de los inhibidores de la proteína tirosina quinasa, tal como los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de los inhibidores de la proteína tirosina quinasa incluyen mesilato de imatinib (GLEEVEC) o tirfostina. Tirfostina es preferiblemente un compuesto de bajo peso molecular ($M_r < 1500$), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente un compuesto seleccionado de la clase bencilidenomalonitrilo o la clase S-arilbencenomalonitrilo o el bisustrato quinolina de los compuestos, más especialmente cualquier compuesto seleccionado del grupo que consiste del enantiómero Tirfostina A23/RG-50810; AG 99; Tirfostina AG 213; Tirfostina AG 1748; Tirfostina AG 490; Tirfostina B44; Tirfostina B44 (+); Tirfostina AG 555; AG 494; Tirfostina AG 556, AG957 y adamantil éster de ácido (4-((2,5-dihidroxifenil)metil]amino)-benzoico adafostina; NSC 680410, adafostina); 25

30 l) los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico del receptor de tirosina quinasa (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo o heterodímeros) y sus mutantes, tales como los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la familia del receptor de factor de crecimiento epidérmico son especialmente los compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia del receptor tirosina quinasa EGF, por ejemplo receptor EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se une a EGF o ligandos relacionados con EGF, y son en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales genéricamente y específicamente descritos en el documento WO97/02266, por ejemplo el compuesto del ej. 39, o en los documentos EP 0 564 409, WO99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO98/10767, WO97/30034, WO97/49688, WO97/38983 y, especialmente, documento WO96/30347 (por ejemplo el compuesto conocido como CP 358774), documento WO96/33980 (por ejemplo compuesto ZD 1839) y documento WO95/03283 (por ejemplo compuesto ZM105180); por ejemplo trastuzumab (Herceptin™), cetuximab (Erbix™), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3, y derivados 7H-pirrol-2,3-d]pirimidina que se describen en el documento WO03/013541; y 35

40 m) los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad del receptor c-Met, tal como los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de c-Met, especialmente los compuestos que inhiben la actividad del receptor quinasa de c-Met, o anticuerpos que dirigen el dominio extracelular de c-Met o se unen a HGF.

Compuestos antiangiogénicos adicionales incluyen los compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo no relacionado con inhibición de quinasa de lípidos o proteínas por ejemplo talidomida (THALOMID) y TNP-470.

45 El término " compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de una fosfatasa de lípidos o proteína" incluye, pero no se limita a inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, o CDC25, por ejemplo ácido okadaico o un derivado del mismo.

El término " compuestos que inducen procesos de diferenciación celular" incluye, pero no se limita a por ejemplo ácido retinoico, α , γ o δ -tocoferol o α , γ o δ -tocotrienol.

50 El término "inhibidor de ciclooxigenasa" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, por ejemplo inhibidores Cox-2, ácido 2-arilaminofenil acético sustituido con 5-alquilo y derivados, tal como celecoxib (CELEBEX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquilo-2-arilaminofenil acético, por ejemplo ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil acético, lumiracoxib.

El término "bisfosfonatos" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, ácido etridónico, clodrónico, tiludrónico,

5 pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico. Se puede administrar "ácido etridónico", por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial DIDRONEL. Se puede administrar "ácido clodrónico", por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial BONEFOS. Se puede administrar "ácido tiludrónico", por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial SKELID. Se puede administrar "ácido pamidrónico", por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial AREDIA™. Se puede administrar "ácido alendrónico", por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial FOSAMAX. Se puede administrar "ácido ibandrónico", por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial BONDRANAT. Se puede administrar "ácido risedrónico", por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ACTONEL. Se puede administrar "ácido zoledrónico", por ejemplo en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial ZOMETA. El término "inhibidores mTOR " se relaciona con los compuestos que inhiben el objetivo mamífero de rapamicina (mTOR) y que posee actividad antiproliferativa tal como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 y ABT578.

15 El término "inhibidor heparanasa" como se utiliza aquí se refiere a los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la degradación de sulfato de heparina. El término incluye, pero no se limita a, PI-88.

El término "modificador de la respuesta biológica" como se utiliza aquí se refiere a una linfoquina o interferones, por ejemplo interferón γ.

20 El término "inhibidor de las isoformas oncogénicas Ras ", por ejemplo H-Ras, K-Ras, o N-Ras, como se utiliza aquí se refiere a los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad oncogénica de Ras por ejemplo un "inhibidor farnesil transferasa" por ejemplo L-744832, DK8G557 o R115777 (Zarnestra). El término "inhibidor de telomerasa" como se utiliza aquí se refiere a los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de telomerasa. Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de telomerasa son especialmente los compuestos que inhiben el receptor de telomerasa, por ejemplo telomestatina.

25 El término "inhibidor de metionina aminopeptidasa" como se utiliza aquí se refiere a los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de metionina aminopeptidasa. Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de metionina aminopeptidasa son por ejemplo bengamida o un derivado del mismo.

El término "inhibidor proteasoma" como se utiliza aquí se refiere a los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la proteasoma. Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la proteasoma incluyen por ejemplo Bortezomid (Velcade™) y MLN 341.

30 El término "inhibidor de metaloproteínasa de matriz" o (inhibidor "MMP") como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, inhibidores imitadores de péptido de colágeno y no imitadores de péptido, derivados tetraciclina, por ejemplo inhibidor de imitador de péptido hidroxamata batimastat y su análogo oralmente biodisponible marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

35 El término "compuestos utilizados en el tratamiento de cánceres hematológicos" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, inhibidores de tirosina quinasa similar a FMS por ejemplo los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de los receptores de tirosina quinasa similar a FMS (Flt-3R); interferón, 1-b-D-arabinofuransilcitosina (ara-c) y bisulfan; e inhibidores ALK por ejemplo los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la quinasa de linfoma anaplásica. Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de los receptores de tirosina quinasa similares a FMS (Flt-3R) son especialmente los compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia del receptor quinasa Flt-3R, por ejemplo PKC412, midoestaurina, un derivado estaurosporina, SU11248 y MLN518.

45 El término "inhibidores HSP90" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad intrínseca ATPasa de HSP90; que degradan, dirigen, reducen o inhiben las proteínas cliente HSP90 por medio de la ruta de proteasoma ubiquitina. Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad intrínseca ATPasa de HSP90 son especialmente los compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad ATPasa de HSP90 por ejemplo, 17-alilamino, 17-demetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado geldanamicina; otros compuestos geldanamicina relacionados; inhibidores radicol y HDAC.

50 El término "anticuerpos antiproliferativos" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) y Anticuerpo 2C4. Anticuerpos significa por ejemplo anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multispecíficos formados de por lo menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos mientras que exhiben la actividad biológica deseada.

Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar en combinación con terapias de leucemia estándar, especialmente en combinación con las terapias utilizadas para el

tratamiento de AML. En particular, los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar en combinación con, por ejemplo, inhibidores de farnesil transferasa y/o otros fármacos útiles para el tratamiento de AML, tal como Daunorubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Teniposida, Mitoxantrona, Idarubicina, Carboplatino y PKC412.

5 El término "compuestos antileucémicos" incluye, por ejemplo, Ara-C, un análogo pirimidina, que es el derivado 2'-
alfahidroxi ribosa (arabinosida) de desoxicidina. También se incluye el análogo purina de hipoxantina, 6-
mercaptapurina (6-MP) y fosfato de fludarabina. Los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de los
inhibidores desacetilasa histona (HDAC) tales como butirato de sodio y ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA)
inhiben la actividad de las enzimas conocidas como deacetilasas histona. Los inhibidores HDAC específicos incluyen
10 MS275, SAHA, FK228 (anteriormente FR901228), Tricoestatina A y los compuestos descritos en el documento US
6,552,065, en particular, *N*-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino] metil]fenil]-2*E*-2-propenamida, o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo y *N*-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxi)etil]{ 2-(1*H*-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2*E*-2-
propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente la sal lactato.

"Antagonistas del receptor somatoestatina" como se utiliza aquí se refiere a los compuestos que dirigen, tratan o
inhiben el receptor somatoestatina tal como octreotida, y SOM230.

15 "Métodos de daño de células tumorales" se refieren a métodos tales como radiación ionizante. El término "radiación
ionizante" se refiere aquí anteriormente y después a radiación ionizante que ocurre como rayos electromagnéticos
(tales como rayos X y rayos gamma) o partículas (tales como partículas alfa y beta). Se proporciona radiación
ionizante en, pero no se limita a, terapia de radiación y se conoce en la técnica. Véase Hellman, Principles of
Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4ta Edición, Vol. 1, pp. 248-
20 275 (1993).

El término "aglutinantes EDG" como se utiliza aquí se refiere a una clase de inmunosupresores que modulan la
recirculación de linfocitos, tales como FTY720.

25 El término "inhibidores de reductasa de ribonucleótido" incluye, pero no se limita a análogos de nucleosido pirimidina
o purina que incluye, pero no se limita a, fludarabina y/o arabinosida citosina (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluorouracilo,
cladribina, 6-mercaptapurina (especialmente en combinación con ara-C contra ALL) y/o pentoestatina. Los
inhibidores de reductasa de ribonucleótido son especialmente hidroxurea o derivados 2-hidroxi-1*H*-isoindol-1,3-
diona, tal como PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 o PL-8 mencionados en Nandy et al., Acta Oncologica, Vol.
33, No. 8, pp. 953-961 (1994).

30 El término "inhibidores de descarboxilasa S-adenosilmetionina" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a los
compuestos descritos en el documento US 5,461,076.

También se incluyen en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales de VEGF como se
describe en el documento WO98/35958, por ejemplo 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)eftalazina o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo succinato, o en los documentos WO00/09495, WO00/27820,
WO00/59509, WO98/11223, WO00/27819 y EP 0 769 947; aquellos descritos por Prewett et al, Cancer Res, Vol. 59,
35 pp. 5209-5218 (1999); Yuan et al., Proc Natl Acad Sci U S A, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996); Zhu et al., Cancer
Res, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998); y Mordenti et al., Toxicol Pathol, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999); en el
documento WO00/37502 y WO94/10202; ANGIOSTATIN, se describe por O'Reilly et al., Cell, Vol. 79, pp. 315-328
(1994); ENDOSTATIN, se describe por O'Reilly et al., Cell, Vol. 88, pp. 277-285 (1997); amidas de ácido
40 antranílicos; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos del receptor
anti-VEGF, por ejemplo rhuMab y RHUFab, aptámero VEGF por ejemplo Macugon; inhibidores FLT-4, inhibidores
FLT-3, anticuerpo IgG1 VEGFR-2, Angiozima (RPI 4610) y Bevacizumab (Avastin™).

"Terapia fotodinámica" como se utiliza aquí se refiere a terapia que utiliza determinados agentes químicos conocidos
como compuestos fotosensibilizantes para tratar o evitar cánceres. Los ejemplos de terapia fotodinámica incluyen
tratamiento con los compuestos, tal como por ejemplo VISUDYNE y porfímero sodio.

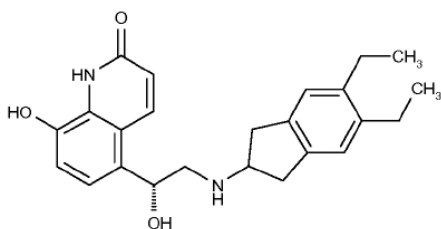
45 "Esteroides angioestáticos" como se utiliza aquí se refiere a los compuestos que bloquean o inhiben angiogenia, tal
como, por ejemplo, anecortavo, triamcinolona, hidrocortisona, 11- α -epihidro cortisol, cortexolona, 17 α -
hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrona y dexametasona.

"Corticosteroides que contienen implantes" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a compuestos, tales como
por ejemplo fluocinolona, dexametasona.

50 "Otros compuestos quimioterapéuticos" incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de planta, compuestos hormonales
y antagonistas; modificadores de la respuesta biológica, preferiblemente linfoquinas o interferones; oligonucleótidos
anticodificantes o derivados de oligonucleótido; shARN o siARN; o compuestos diversos o compuestos con otro
mecanismo o mecanismo desconocido de acción.

Los compuestos de la invención también son útiles como compuestos coterapéuticos para uso en combinación con otras sustancias de fármaco tales como sustancias de fármaco antiinflamatorias, broncodilatadora o antihistamínicas, particularmente en el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como aquellas mencionados aquí anteriormente, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de dichos fármacos o como un medio para reducir los efectos colaterales potenciales o la dosificación requerida de dichos fármacos. Un compuesto de la invención se puede mezclar con otra sustancia de fármaco en una composición farmacéutica fija o se puede administrar en forma separada, antes, simultáneamente con o después de la otra sustancia de fármaco. De acuerdo con la invención incluye una combinación de un compuesto de la invención como se describió anteriormente con una sustancia de fármaco antiinflamador o antihistamina, dicho compuesto de la invención y dicha sustancia de fármaco es una composición farmacéutica igual o diferente.

Los fármacos antiinflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides tales como budesonida, dipropionato beclometasona, propionato fluticasona, ciclesonida o furoato mometasona, o los esteroides descritos en los documentos WO02/88167, WO02/12266, WO02/100879, WO02/00679 (especialmente aquellos de los ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), documentos WO03/035668, WO03/048181, WO03/062259, WO03/064445, WO03/072592, agonistas del receptor glucocorticoide no esteroide tales como aquellos descritos en los documentos WO00/00531, WO02/10143, WO03/082280, WO03/082787, WO03/104195, WO04/005229; antagonistas LTB4 tales como LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247 y aquellos descritos en el documento US 5451700; antagonistas LTD4 tal como montelukast y zafirlukast; inhibidores PDE4 tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Scheel anillo-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y aquellos descritos en los documentos WO92/19594, WO93/19749, WO93/19750, WO93/19751, WO98/18796, WO99/16766, WO01/13953, WO03/104204, WO03/104205, WO03/39544, WO04/000814, WO04/000839, WO04/005258, WO04/018450, WO04/018451, WO04/018457, WO04/018465, WO04/018431, WO04/018449, WO04/018450, WO04/018451, WO04/018457, WO04/018465, WO04/019944, WO04/019945, WO04/045607 y WO04/037805; agonistas A2a tales como aquellos descritos en los documentos EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO94/17090, WO96/02543, WO96/02553, WO98/28319, WO99/24449, WO99/24450, WO99/24451, WO99/38877, WO99/41267, WO99/67263, WO99/67264, WO99/67265, WO99/67266, WO00/23457, WO00/77018, WO00/78774, WO01/23399, WO01/27130, WO01/27131, WO01/60835, WO01/94368, WO02/00676, WO02/22630, WO02/96462, WO03/086408, WO04/039762, WO04/039766, WO04/045618 y WO04/046083; antagonistas A2b tales como aquellos descritos en el documento WO02/42298; y agonistas de adrenoceptor beta-2 tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol fenoterol, procaterol, y especialmente, formoterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los compuestos (en forma libre o sal o solvato) de la fórmula (I) del documento WO0075114, preferiblemente los compuestos de los ejemplos de los mismos, especialmente un compuesto de la fórmula



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como también los compuestos (en forma libre o sal o solvato) de la fórmula (I) del documento WO04/16601, y también los compuestos del documento WO04/033412. Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen compuestos anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), y glucopirrolato, pero también aquellos descritos en los documentos WO01/04118, WO02/51841, WO02/53564, WO03/00840, WO03/87094, WO04/05285, WO02/00652, WO03/53966, EP 424021, US 5171744, US 3714357, WO03/33495 y WO04/018422.

Las sustancias de fármaco antihistamina adecuadas incluyen clorhidrato cetirizina, acetaminofén, fumarato clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, diphenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina así como también aquellos descritos en los documentos WO03/099807, WO04/026841 y JP 2004107299.

Otras combinaciones útiles de los compuestos de la invención con fármacos antiinflamatorios son aquellos con antagonistas de receptores de quimioquina por ejemplo CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas CCR-5 tales como antagonistas Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D, antagonistas Takeda tales como cloruro N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzo-ciclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahidro-N,N-dimetil-2H-piran-

4-aminio (TAK-770), y los antagonistas CCR-5 descritos en el documento US 6166037 (particularmente las reivindicaciones 18 y 19), documento WO00/66558 (particularmente la reivindicación 8), documento WO00/66559 (particularmente la reivindicación 9), documentos WO04/018425 y WO04/026873.

5 Los agentes terapéuticos para la posible combinación son especialmente uno o más compuestos antiproliferativos, citoestáticos o citotóxicos, por ejemplo uno o varios agentes seleccionados del grupo que incluye, pero no se limita a, un inhibidor de biosíntesis de poliamina, un inhibidor de una proteína quinasa, especialmente de una serina/treonina de la proteína quinasa serina/treonina, tal como proteína quinasa C, o de una proteína quinasa tirosina, tal como el receptor de tirosina quinasa EGF, por ejemplo Iressa®, el receptor tirosina quinasa VEGF, por ejemplo PTK787 o Avastin®, o el receptor tirosina quinasa PDGF, por ejemplo STI571 (Glivec®), una citoquina, un regulador de crecimiento negativo, tal como TGF- β o IFN- β , un inhibidor aromatasa, por ejemplo letrozol (Femara®) o anastrozol, un inhibidor de la interacción de un dominio SH2 con una proteína fosforilada, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, tales como irinotecan, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activo de microtúbulo, por ejemplo paclitaxel o una epotilona, agentes alquilantes, antimetabolitos antiproliferativos, tales como gemcitabina o capecitabina, compuestos de platino, tales como carboplatino o cis-platino, bisfosfonatos, por ejemplo AREDIA® o ZOMETA®, y anticuerpos monoclonales, por ejemplo contra HER2, tal como trastuzumab.

La estructura de los agentes activos identificados por los números de código, pueden tomar los nombres comerciales o genéricos de la edición actual del compendio estándar "El Índice Merck" o de las bases de datos, por ejemplo Patentes Internacionales (por ejemplo Publicaciones Mundiales IMS).

20 Los compuestos mencionados anteriormente, que se pueden utilizar en combinación con un compuesto de la fórmula (I), se pueden preparar y administrar como se describe en la técnica, tal como en los documentos mencionados anteriormente.

Sin embargo, la invención se relaciona con un aspecto adicional a una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y una segunda sustancia de fármaco, para administración secuencial o simultánea.

25 La invención también proporciona, en un aspecto adicional, una preparación de agente farmacéutico (composición), que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, o un hidrato o solvato del mismo, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable y / o diluyentes y opcionalmente una o más sustancias de fármaco adicionales.

30 Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier ruta convencional, en particular parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, entéricamente, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de comprimidos o cápsulas, tópicamente, por ejemplo en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma nasal o supositorio. La administración tópica es por ejemplo en la piel. Una forma adicional de administración tópica es en los ojos. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en asociación con por lo menos un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable se pueden fabricar en forma convencional con un agente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 La invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva, especialmente una cantidad efectiva en el tratamiento de una de las enfermedades mencionadas anteriormente (= trastornos), de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptable que son adecuados para administración tópica, entérica, por ejemplo oral o rectal, o parenteral y que puede ser orgánica o inorgánica, sólida o líquida. Se puede utilizar para administración oral especialmente comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, manitol, y/o glicerol, y/o lubricantes y/o polietilenglicol. Los comprimidos también pueden comprender aglutinantes, por ejemplo silicato de aluminio y magnesio, almidones, tales como almidón de maíz, trigo o arroz, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o povidona, y, si se desea, desintegrantes, por ejemplo almidones, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio, y/o mezclas efervescentes, o adsorbentes, tintes, saborizantes y edulcorantes. También es posible utilizar los compuestos farmacológicamente activos de la presente invención en la forma de composiciones parenteralmente administrables o en la forma de soluciones de infusión. Las composiciones farmacéuticas se pueden esterilizar y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo conservantes, estabilizantes, compuestos humectantes y/o emulsificantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Las composiciones farmacéuticas actuales, que, si se desea, pueden comprender otras sustancias farmacológicamente activas se preparan en una forma conocida per se, por ejemplo por medio de mezcla convencional, granulación, confección, procesos de disolución o liofilización, y comprenden aproximadamente de 1% a 99%, especialmente de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, de ingredientes activos.

55 La dosificación de ingrediente activo que se aplica a un animal de sangre caliente depende de una variedad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y afección médica del paciente; la severidad de la afección que se va a tratar; la ruta de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular empleado.

5 Un médico, especialista o veterinario experto puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva del fármaco requerido para evitar, contrarrestar o disminuir el progreso de la afección. La precisión óptima en lograr la concentración del fármaco dentro del rango que produce eficacia sin toxicidad requiere un régimen con base en las cinéticas de la disponibilidad del fármaco a sitios dirigidos. Esto involucra una consideración de la distribución, equilibrio, y eliminación de un fármaco. La dosis de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a animales de sangre caliente, por ejemplo humanos de aproximadamente 70 kg de peso corporal, es preferiblemente de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 5 g, más preferiblemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.5 g por persona por día, dividido preferiblemente en 1 a 3 dosis únicas que, por ejemplo, pueden tener el mismo tamaño. Usualmente, los niños reciben la mitad de la dosis de un adulto.

10 En un aspecto adicional, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, como un medicamento / para uso como un medicamento, en particular para el tratamiento de una o más enfermedades mediadas por la proteína tirosina quinasa.

15 En un aspecto adicional, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una o más enfermedades mediadas por la proteína tirosina quinasa.

20 En un aspecto adicional, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para uso en un método para el tratamiento de un sujeto en necesidad del mismo, especialmente para el tratamiento de una enfermedad mediada por la proteína tirosina quinasa, más especialmente en un paciente que requiere dicho tratamiento.

En un aspecto adicional, la invención se relaciona con una composición de agente farmacéutico que comprende un compuesto de la fórmula (I) como ingrediente activo en asociación con por lo menos un portador o diluyente farmacéutico. Dichas composiciones se pueden fabricar en forma convencional.

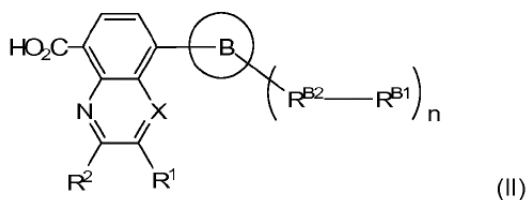
25 En un aspecto adicional, la invención se relaciona con la composición farmacéuticas que comprende: (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) uno o más excipientes y / o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

30 En un aspecto adicional, la invención se relaciona con una composición de agente farmacéutico para tratamiento de una enfermedad, por ejemplo de tumores sólidos o líquidos en animales de sangre caliente, que incluyen humanos, que comprende una dosis efectiva en el tratamiento de dicha enfermedad de un compuesto de la fórmula (I) como se describió anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto junto con un portador farmacéuticamente aceptable (=material portador).

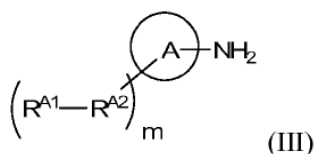
35 La invención también proporciona, en un aspecto adicional, métodos para fabricar un compuesto de la fórmula (I) e intermedios y sus métodos para fabricar; dichos intermedios son útiles para la fabricación de un compuesto de la fórmula (I). Un compuesto de la fórmula (I) se puede preparar mediante procesos que, aunque no se aplican hasta la fecha a los nuevos compuestos de la presente invención en donde estos de esta manera forman nuevos procesos, se conocen *per se*, el siguiente esquema ilustra métodos para dicha preparación.

Preferiblemente, un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula (I) comprende

Método A) hacer reaccionar a ácido carboxílico de la fórmula (II),

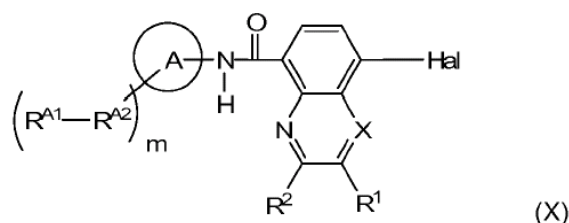


40 en donde los sustituyentes son como se define para un compuesto de la fórmula (I) con una amina de la fórmula (III)

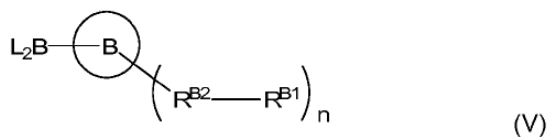


opcionalmente en la presencia de un diluyente (tal como un solvente orgánico polar), opcionalmente en la presencia de un auxiliar de reacción (tal como DMAP o TBTU), opcionalmente en la presencia de una base (tal como una amina) para obtener un compuesto de la fórmula I; o

- 5 Método B) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (X)



en donde los sustituyentes son como se define para un compuesto de la fórmula (I) y Hal representa halo (en particular bromo) con un compuesto de boro de la fórmula (V)



- 10 en donde los sustituyentes son como se define para un compuesto de la fórmula (I) y L₂B representa un residuo de ácido borónico o un éster del mismo (tal como (HO)₂B-) o 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il-), opcionalmente en la presencia de un diluyente (tal como un solvente orgánico apolar), opcionalmente en la presencia de un catalizador (tal como un catalizador Pd homogéneo), opcionalmente en la presencia de un auxiliar de reacción (tal como una base inorgánica) para obtener un compuesto de la fórmula I;
- 15 y, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula (I) obtener de acuerdo con método A) o método B) en un compuesto diferente de la fórmula (I), y/o convertir una sal que se puede obtener de un compuesto de la fórmula (I) en una sal diferente del mismo, y/o convertir un compuesto libre que se puede obtener de la fórmula (I) en una sal del mismo, y/o separar un isómero que se puede obtener de un compuesto de la fórmula (I) de uno o más isómeros que se pueden obtener diferentes de la fórmula I.
- 20 Método A) es particularmente útil para fabricar los compuestos en donde X representa N (tal como fórmula (IA), (I-B), (I-C); mientras que el método B) es particularmente útil para fabricar los compuestos en donde X representa CH (tal como fórmula (I-D)).

Condiciones de Reacción

- 25 Cuando las temperaturas se dan aquí anteriormente o después, "aproximadamente" se ha agregado, como desviaciones menores de los valores numéricos dados, por ejemplo son tolerables variaciones de $\pm 10\%$. Todas las reacciones pueden tener lugar en la presencia de uno o más diluyentes y/o solventes. Se pueden utilizar gases protectores, tales como argón. Se pueden utilizar materiales de partida en cantidades equimolares; alternativamente, se puede utilizar un compuesto en exceso, por ejemplo para que funcione como un solvente o para alterar el equilibrio o para acelerar de manera general los índices de reacción. Los auxiliares de reacción, tales como ácidos,
- 30 bases o catalizadores se pueden agregar en cantidades adecuadas, como se conoce en el campo, requerido por una reacción y en línea con los procedimientos generalmente conocidos.

- Los intermedios y productos finales pueden trabajar y/o purificar de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re) cristalización, y similares. Los intermedios se pueden utilizar directamente en la etapa de reacción adicional o se puede someter a una o más etapas de trabajo
- 35 y/o purificación. Adicionalmente, los intermedios se pueden someter a derivación/funcionalización adicional, como

pueda ser el caso. Por ejemplo, puede tomar lugar la sustitución de un anillo arilo/heteroarilo para introducir sustituyentes adicionales (tales como cloro, fluoro).

Se pueden utilizar materiales de partida como comercialmente disponibles, y/o se somete a una o más etapas de trabajo y/o purificación y/o se producen in situ.

5 Reacción de formación de amida

Se conocen de manera general las reacciones en el campo. La reacción normalmente tiene lugar en la presencia de un agente activante (tal como TBTU u otros) que se pueden agregar en exceso ligero y en la presencia de una tert. amina y en la presencia de uno o más diluyentes (tal como diluyentes apróticos polares). Normalmente, la reacción tiene lugar a temperatura ambiente, los tiempos de reacción pueden variar, buenos índices de conversión
10 normalmente se obtienen después de 18 horas. Se pueden encontrar detalles adicionales en los ejemplos.

Acoplamiento Suzuki

Esta reacción es, inter alia, útil para fabricar los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con el método B) como se describió anteriormente. Se conocen de manera general en el campo condiciones de reacción, materiales de partida y catalizadores para una reacción Suzuki(-Miyaura). Esta reacción normalmente tiene lugar mediante acoplamiento
15 cruzado catalizado por paladio de organoboranos (por ejemplo de la fórmula (V) o un derivado reactivo del mismo, con derivado de halógeno (por ejemplo de la fórmula (IV) o (X)). La reacción se puede desarrollar normalmente en analogía al procedimiento descrito por K. Jones, M. Keenan, y F. Hibbert [Synlett, 1996, (6), 509-510].

Grupos protectores

Los derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden hacer por medios conocidos por aquellos
20 expertos comunes en la técnica. Los grupos protectores son dichos grupos que no están normalmente más presentes en los compuestos finales una vez se retiran, aunque los grupos que permanecen como sustituyentes no son grupos protectores en el sentido utilizado aquí que son grupos que se agregan en un material de partida o etapa intermedia y se retiran para obtener un compuesto final. También en el caso de conversiones de un compuesto de la fórmula (I) en un compuesto diferente de la fórmula (I), se pueden introducir grupos protectores y retirar, si son útiles
25 o se requieren.

Los grupos protectores pueden estar ya presentes en precursores y deben proteger los grupos funcionales relacionados con reacciones secundarias indeseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis, y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que se les da fácilmente, es decir sin reacciones secundarias indeseadas, para retiro, normalmente mediante acetólisis,
30 protonólisis, solvólisis, reducción, fotólisis o también mediante actividad de enzimática, por ejemplo bajo condiciones análogas a condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, cuáles grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente y adelante.

La protección de dichos grupos funcionales mediante dichos grupos protectores, los grupos protectores por sí mismos, y sus reacciones de retiro se describen por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tal como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene,
35 "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, Wiley, New York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weilo, 4ta edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke and H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.
40

Conversiones y Reacciones Opcionales

45 Un compuesto de la fórmula (I) se puede convertir en un compuesto diferente de la fórmula (I). La siguiente descripción proporciona una descripción no limitante de conversiones y reacciones opcionales relevantes particulares:

Grupos bencilo: Por ejemplo, en un compuesto de la fórmula (I) que tiene un bencilo que es opcionalmente sustituido (por ejemplo metoxibencilo), dicha unidad estructural bencilo se puede retirar mediante hidrogenación, por ejemplo
50 en la presencia de un catalizador de metal noble, tal como paladio sobre carbono, en un solvente apropiado, tal como un alcohol, por ejemplo metanol, a temperaturas apropiadas, por ejemplo de 0 a 50 ° C, en el caso de retiro de nitrógeno piperazina en la presencia adicional de un ácido, por ejemplo HCl, para producir el compuesto

correspondiente en donde en lugar de la unidad estructural bencilo está presente un hidrógeno.

Óxidos N: Un compuesto de la fórmula (I) se puede convertir con un óxido N correspondiente. La reacción se lleva a cabo normalmente con un agente de oxidación adecuado, preferiblemente un peróxido, por ejemplo ácido m-cloroperbenzoico, en un solvente adecuad, por ejemplo hidrocarburo halogenado normalmente cloroformo o diclorometano, o en un ácido alcano carboxílico inferior, normalmente ácido acético, preferiblemente a una temperatura por debajo de 0° C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, especialmente a aproximadamente temperatura ambiente. Los compuestos de la fórmula (I) en forma no oxidada se pueden preparar normalmente a partir de óxidos N de los compuestos de la fórmula (I) mediante tratamiento con un agente de reducción (por ejemplo, azufre, azufre dióxido, trifenil fosfino, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un solvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) a 0 a 80° C.

Las sales de los compuestos de la fórmula (I) que tienen por lo menos un grupo formador de sal se pueden preparar en una forma conocida *per se*. Por ejemplo, una sal de adición ácida de los compuestos de la fórmula (I) con grupos básicos (por ejemplo nitrógeno básico) se puede obtener normalmente en forma habitual, por ejemplo mediante tratamiento de un compuesto de la fórmula (I) con un ácido o un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Una sal de un compuesto de la fórmula (I) que tiene grupos ácidos se puede formar normalmente mediante tratamiento del compuesto con un compuesto de metal, tal como una sal de metal alcalino de un ácido carboxílico orgánico adecuado, por ejemplo la sal de sodio de ácido 2-etilhexanoico, con un metal alcalino orgánico o compuesto de metal alcalinotérreo, tal como el hidróxido correspondiente, carbonato o hidrogen carbonato, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonato o hidrogen carbonato, con un compuesto de calcio correspondiente o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, cantidades estequiométricas o solo un pequeño exceso del agente formador de sal que se utiliza preferiblemente. Las sales internas de los compuestos de la fórmula (I) contienen grupos que forman sal básica y ácido, por ejemplo un grupo carboxi libre y un grupo amino libre, se pueden formar, por ejemplo mediante la neutralización de las sales, tal como sales de adición ácidas, en el punto isoelectrico, por ejemplo con bases débiles, o mediante tratamiento con intercambiadores de iones. Una sal de un compuesto de la fórmula (I) se puede convertir normalmente en forma habitual en el compuesto libre; se puede convertir un metal o sal de amonio, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado, y una sal de adición ácida, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente básico adecuado en una sal diferente. En ambos casos, se pueden utilizar intercambiadores de único ión.

Los derivados de profármaco de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica (por ejemplo, para detalles adicionales véase Saulnier et al., (1994), Bio-organic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, se pueden preparar normalmente profármacos apropiados al hacer reaccionar un compuesto no derivado de la invención con un agente de carbamitación adecuado (por ejemplo, 1,1-aciloxialquilocarbanocloridato, para-nitrofenil carbonato, o similares).

Solvatos: Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en forma conveniente, o formar debido al proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Se pueden preparar en forma conveniente los hidratos de los compuestos de la presente invención mediante recristalización de una mezcla de solvente acuosa/orgánica, utilizando solventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

Por ejemplo, en un compuesto de la fórmula (I) en donde un sustituyente lleva un sustituyente amino o amino-alquilo C₁-C₇, el amino se pueden convertir en acilamino, por ejemplo alcanoilamino C₁-C₇ o alcanosulfonilamino C₁-C₇, normalmente mediante reacción con un alcanoilhalogenuro C₁-C₇ correspondiente o alcanosulfonilhalogenuro C₁-C₇, por ejemplo un cloruro correspondiente, en la presencia de una base de nitrógeno terciario, tal como trietilamina o piridina, en la ausencia o presencia de un solvente apropiado, dicho cloruro de metileno, por ejemplo a temperaturas en el rango de -20 a 50 ° C, por ejemplo a aproximadamente temperatura ambiente.

En un compuesto de la fórmula (I) en donde un sustituyente lleva un sustituyente ciano, el ciano se puede convertir en un grupo aminometilo, por ejemplo mediante hidrogenación en la presencia de un catalizador de metal apropiado, tal como níquel Raney o Cobalto Raney, en un solvente apropiado, por ejemplo un alcohol inferior, tal como metanol y/o etanol, por ejemplo a temperaturas en el rango de -20 a 50 ° C, por ejemplo a aproximadamente temperatura ambiente.

En un compuesto de la fórmula (I) en donde un sustituyente lleva un grupo carboxilo (-COOH), el último se puede convertir en un grupo amida, por ejemplo un grupo N-alquilo C₁-C₇-carbamoilo, normalmente mediante reacción con la amina correspondiente, por ejemplo en la presencia de un agente de acoplamiento, que forma un derivado reactivo preferido del grupo carboxilo *in situ*, por ejemplo diciclohexilcarbodiimida/1-hidroxibenzotriazol (DCC/HOBT); cloruro bis(2-oxo-3-oxaz-olidinil)fosfínico (BOPCl); tetrafluoroborato O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TPTU); tetrafluoroborato O-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU); hexafluorofosfato (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio- (PyBOP), hexafluorofosfato O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, clorhidrato/hidroxibenzotriazol 1-(3- dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o /1-hidroxil-7-azabenzotriazol (EDC/HOBT o EDC/HOAt) o solo HOAt, o con (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetilamina. Para revisión

de algunos otros agentes de acoplamiento posibles, véase por ejemplo Klauser; Bodansky, *Synthesis* (1972), 453-463. La mezcla de reacción preferiblemente se agita a una temperatura de entre aproximadamente -20 y 50 ° C, especialmente entre 0 ° C y 30 ° C, por ejemplo a temperatura ambiente.

5 Las sales de un compuesto de la fórmula (I) con un grupo formador de sal se pueden preparar en una forma conocida *per se*. Las sales de adición ácidas de los compuestos de la fórmula (I) de esta forma se pueden obtener mediante tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Una sal con dos moléculas ácidas (por ejemplo un dihalogenuro de un compuesto de la fórmula I) también se puede convertir en una sal con una molécula ácida por compuesto (por ejemplo un monohalogenuro); esto se puede hacer normalmente mediante calentamiento hasta una fusión, o por ejemplo mediante calentamiento como un sólido bajo alto vacío a temperatura elevada, por ejemplo de 130 a 170° C, una molécula del ácido se expulsa por molécula de un compuesto de la fórmula I. Las sales usualmente se pueden convertir a compuestos libres, por ejemplo mediante tratamiento con compuestos básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metal alcalino, hidrogenocarbonatos de metal alcalino, o hidróxidos de metal alcalino, normalmente K₂CO₃ o NaOH de sodio.

15 Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo de diastereómeros, se pueden separar en sus isómeros correspondientes en una forma conocida *per se* por medio de métodos de separación adecuados. Las mezclas diastereoméricas por ejemplo se pueden separar en sus diastereómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución de solvente, y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar a nivel de un compuesto de partida o en un compuesto de la fórmula (I) propiamente dicho. Los enantiómeros se pueden separar a través de la formación de sales diastereoméricas, por ejemplo mediante formación de sal con un ácido quirral de enantiómero puro, o por medio de cromatografía, por ejemplo mediante HPLC, utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de los compuestos de su mezcla racémica se puede encontrar en J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", Wiley, 1981.

25 Cabe enfatizar que las reacciones análogas a las conversiones mencionadas en este capítulo también pueden tener lugar a nivel de intermedios apropiados (y de esta forma son útiles en la preparación de los materiales de partida correspondientes).

En tanto como la producción de los materiales de partida no se describe particularmente, los compuestos se conocen o se pueden preparar análogamente a los métodos conocidos en la técnica o como se describe en los ejemplos aquí adelante.

30 Un experto en la técnica apreciará que las transformaciones anteriores son solo representativas de los métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que de forma similar se pueden utilizar otros métodos bien conocidos.

Materiales de partida:

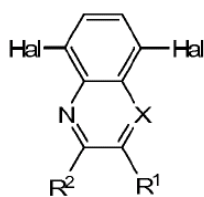
35 Los materiales de partida de las fórmulas II, III, IV y V, así como también otros materiales de partida mencionados aquí, por ejemplo adelante, se pueden preparar de acuerdo con o en analogía a los métodos que se conocen en la técnica, se conocen en la técnica y/o están comercialmente disponibles. Los materiales de partida novedosos, así como también procesos para la preparación de los mismos, son de forma similar una realización de la presente invención. En las realizaciones preferidas, dichos materiales de partida se utilizan y las reacciones elegidas se seleccionan con el propósito de permitir que los compuestos preferidos se obtengan. En donde se utilizan los materiales de partida e intermedios R¹, R², R^{A1}, R^{A2}, R^{B1}, R^{B1}, X, el anillo A, el anillo B, m y n ("sustituyentes de la fórmula (I)"), estos símbolos tienen preferiblemente los significados dados en un compuesto de la fórmula (I), si no se indica de otra forma.

45 En los materiales de partida (que incluyen intermedios), que también se pueden utilizar y/o obtener como sales cuando sea apropiado y conveniente, los sustituyentes son preferiblemente como se define para un compuesto de la fórmula I.

Los compuestos de la fórmula (II) se conocen o se pueden preparar mediante los procesos que, aunque no se aplican hasta la fecha a los compuestos de la fórmula (II) en donde estos de esta manera forman nuevos procesos, se conocen *per se*, el siguiente esquema ilustra los métodos para dicha preparación. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula (II) comprende

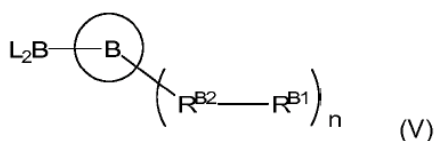
50 método A),

etapa 1: hacer reaccionar primero un compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

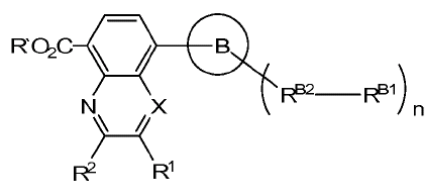
en donde los sustituyentes son como se define para un compuesto de la fórmula (I) y Hal representa halo (en particular bromo) con un compuesto de boro de la fórmula (V)



(V)

- 5 en donde los sustituyentes son como se define para un compuesto de la fórmula (I) y L_2B representa un residuo de ácido borónico o un éster del mismo (tal como $(HO)_2B-$) o 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il-), opcionalmente en la presencia de un diluyente (tal como un solvente orgánico polar), opcionalmente en la presencia de un catalizador (tal como un catalizador Pd homogéneo), opcionalmente en la presencia de un auxiliar de reacción (tal como una base inorgánica); etapa 2: convertir el compuesto así obtenido, opcionalmente después de purificación o aislamiento, con CuCN, opcionalmente en la presencia de un solvente orgánico polar (tal como NMP) en el derivado ciano correspondiente; etapa 3: hidrolizar el compuesto así obtenido, opcionalmente después de purificación o aislamiento, opcionalmente en la presencia de un solvente orgánico polar, para obtener un compuesto de la fórmula (II); o,
- 10

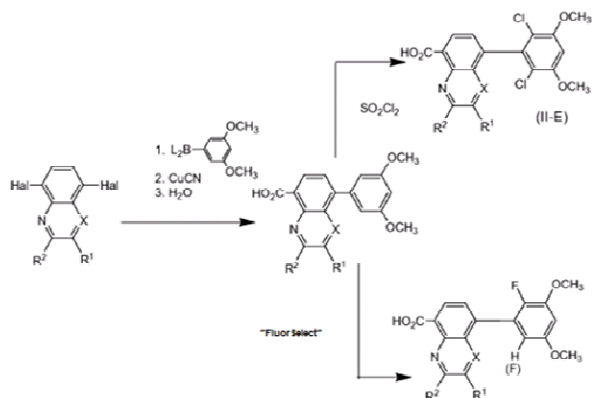
método B), hidrolizar un éster de la fórmula (IIX)



(IIX)

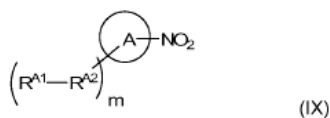
- 15 en donde los sustituyentes son como se define para un compuesto de la fórmula (I) y R' representa alquilo inferior (en particular etilo) bajo condiciones básicas, opcionalmente en la presencia de un diluyente, para obtener un compuesto de la fórmula (II); y, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula (II) obtenido en un compuesto diferente de la fórmula (II), y/o convertir una sal que se puede obtener de un compuesto de la fórmula (II) en una sal del mismo, y/o separar un isómero que se puede obtener de un compuesto de la fórmula (II) de uno o más isómeros que se pueden obtener diferentes de la fórmula (II).
- 20

La conversión posterior de un compuesto de la fórmula (II) en otro compuesto de la fórmula (II) se ilustra adicionalmente mediante el siguiente esquema.



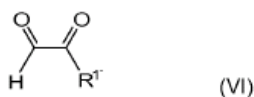
5 En este esquema, los sustituyentes tienen el significado como se define aquí. Sin embargo, los compuestos de la fórmula (II), en particular en donde el anillo B representa fenilo, una etapa de halogenación puede tomar lugar una vez se forma un compuesto de la fórmula (II). Dicha etapa de reacción posterior (etapa de halogenación) es particularmente adecuada si un sustituyente -R^{B2}-R^{B1} (tal como fluoro o cloro) se introduce en una o ambas de las posiciones orto del anillo B. Sin embargo, la invención también se relaciona con un proceso para fabricar un compuesto de la fórmula (II) en donde una reacción de acoplamiento Suzuki como se describió anteriormente es seguida por una reacción de sustitución, en particular una reacción de halogenación del anillo B.

10 Los compuestos de la fórmula (III) se conocen o se pueden preparar mediante procesos que, aunque no se aplican hasta la fecha a los compuestos de la fórmula (III) en donde estos de esta manera forman nuevos procesos, se conocen *per se*, el siguiente esquema ilustra métodos para dicha preparación. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula (III) comprende la etapa de reducir un compuesto de la fórmula (IX)

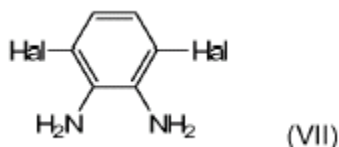


15 en donde los sustituyentes son como se define para un compuesto de la fórmula (I) con un agente de reducción, opcionalmente en la presencia de un diluyente y, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula (III) obtenido en un compuesto diferente de la fórmula (III), y/o convertir una sal que se puede obtener de un compuesto de la fórmula (III) en una sal diferente del mismo, y/o convertir un compuesto libre que se puede obtener de la fórmula (III) en una sal del mismo, y/o separar un isómero que se puede obtener de un compuesto de la fórmula (III) de uno o más isómeros que se pueden obtener diferentes de la fórmula (III).

20 Los compuestos de la fórmula (IV) se conocen o se pueden preparar mediante procesos que, aunque no se aplican hasta la fecha a los compuestos de la fórmula (IV) en donde estos de esta manera forman nuevos procesos, se conocen *per se*, el siguiente esquema ilustra métodos para dicha preparación. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula (IV) en donde X representa N, comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI)



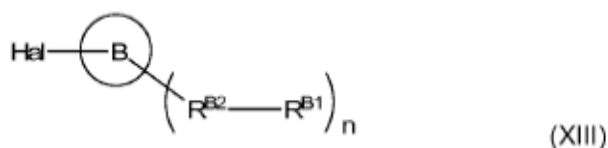
25 en donde R¹ representa ya sea R¹ o R² como se define para un compuesto de la fórmula (I) y con un compuesto de la fórmula (VII),



5 en donde Hal representa halo, en particular bromo, opcionalmente en la presencia de un diluyente y, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula (IV) obtenido en un compuesto diferente de la fórmula (IV), y/o convertir una sal que se puede obtener de un compuesto de la fórmula (IV) en una sal diferente del mismo, y/o convertir un compuesto libre que se puede obtener de la fórmula (IV) en una sal del mismo, y/o separar un isómero que se puede obtener de un compuesto de la fórmula (IV) de uno o más isómeros que se pueden obtener diferentes de la fórmula (IV).

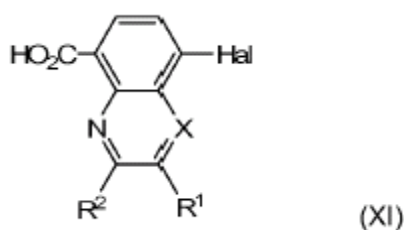
Los compuestos de la fórmula (V) se conocen o se pueden preparar mediante procesos que, aunque no se aplican hasta la fecha a los compuestos de la fórmula (V) en donde estos de esta manera forman nuevos procesos, se conocen *per se*, el siguiente esquema ilustra métodos para dicha preparación.

10 Un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula (V) comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XIII)

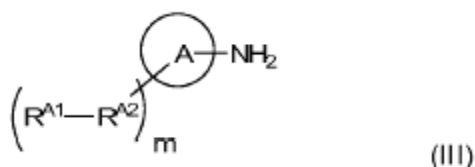


15 en donde los sustituyentes son como se define para un compuesto de la fórmula (I) y hal representa halógeno, en particular bromo, primero con un agente de litiación (tal como butillitio), opcionalmente en la presencia de un diluyente, seguido por reacción con un ácido borónico o derivado del mismo (tal como trimetilboranato o bis-pinacolato-diboro) y, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula (V) obtenido en un compuesto diferente de la fórmula (V), y/o convertir una sal que se puede obtener de un compuesto de la fórmula (V) en una sal diferente del mismo, y/o convertir un compuesto libre que se puede obtener de la fórmula (V) en una sal del mismo, y/o separar un isómero que se puede obtener de un compuesto de la fórmula (V) de uno o más isómeros que se pueden obtener diferentes de la fórmula (V).

Los compuestos de la fórmula (X) se conocen o se pueden preparar mediante procesos que, aunque no se aplican hasta la fecha a los compuestos de la fórmula (X) en donde estos de esta manera forman nuevos procesos, se conocen *per se*, el siguiente esquema ilustra métodos para dicha preparación. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula (X) comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XI)



25 en donde los sustituyentes son como se define para un compuesto de la fórmula (I) (en particular en donde X representa CH) y hal representa halo (en particular bromo) con una amina de la fórmula (III)

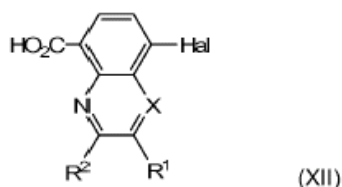


30 en donde los sustituyentes son como se define para un compuesto de la fórmula (I), opcionalmente en la presencia de un diluyente (tal como un solvente orgánico polar), opcionalmente en la presencia de un auxiliar de reacción (tal como DMAP o TBTU), opcionalmente en la presencia de una base (tal como una amina) para obtener un compuesto de la fórmula (X) y, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula (X) obtenido en un compuesto diferente de la fórmula (X), y/o convertir una sal que se puede obtener de un compuesto de la fórmula (X) en una sal diferente del mismo, y/o convertir un compuesto libre que se puede obtener de la fórmula (X) en una sal del mismo, y/o separar un isómero que se puede obtener de un compuesto de la fórmula (X) de uno o más isómeros que se pueden obtener diferentes de la fórmula (X).

Este proceso es particularmente útil para los compuestos de la fórmula (X), en donde X representa CH.

Los compuestos de la fórmula (XI) se conocen o se pueden preparar mediante procesos que, aunque no se aplican hasta la fecha a los compuestos de la fórmula (XI) en donde estos de esta manera forman nuevos procesos, se conocen *per se*, el siguiente esquema ilustra métodos para dicha preparación. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula (XI) comprende la etapa de oxidar un compuesto de la fórmula (XII)

5



en donde los sustituyentes son como se define para un compuesto de la fórmula (I) (en particular en donde X representa CH) y hal representa halo (en particular bromo) con un agente de oxidación (tal como KMnO_4) opcionalmente en un diluyente y, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula (XI) obtenido en un compuesto diferente de la fórmula (XI), y/o convertir una sal que se puede obtener de un compuesto de la fórmula (XI) en una sal diferente del mismo, y/o convertir un compuesto libre que se puede obtener de la fórmula (XI) en una sal del mismo, y/o separar un isómero que se puede obtener de un compuesto de la fórmula (XI) de uno o más isómeros que se pueden obtener diferentes de la fórmula (XI).

10

Este proceso es particularmente útil para los compuestos de la fórmula (X), en donde X representa CH.

15

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitar el alcance de la misma.

Se miden las temperaturas en grados Celsius. A menos que se indique otra cosa, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente. Aparato de Microondas: Emrys Optimizer (Biotage)

Las condiciones HPLC analíticas son como sigue:

20

Sistema 1: Gradiente lineal 20-100% solvente A en 5 min + 1.5 min 100% de solvente A; detección a 215 nm, índice de flujo 1 mL/min a 30° C. Columna: Nucleosil 100-3 C18 (70 x 4.0 mm). Solvente A = CH_3CN + 0.1% de TFA; Solvente B = H_2O + 0.1% de TFA.

Sistema 2: 40% Solvente A durante 5 min y luego gradiente lineal 40-100% de solvente A en 5 min + 5 min 100% de solvente A, índice de flujo 0.8 mL/min. Columna: C18 XDB (250 x 4.6 mm). Solvente A = CH_3CN ; Solvente B = 20 mM NH_4OAc en H_2O .

25

Sistema 3: Gradiente lineal 30-100% de solvente A en 4 min + 2 min 100% solvente A; índice de flujo 0.8 mL/min. Columna: Hypersil C18 (250 x 4.6 mm). Solvente A = CH_3CN ; Solvente B = H_2O + 0.1% de TFA.

Se utilizan las siguientes abreviaturas y acrónimos:

	AcOH	ácido acético
	Boc ₂ O	anhídrido de tert-butoxicarbonilo
30	bp	punto de ebullición
	solución salina	solución saturada de NaCl en agua
	CH_3CN	acetonitrilo
	Cs_2CO_3	carbonato de cesio
	CuCN	cianuro de cobre (I)
35	DCM	diclorometano
	conc.	se concentra

ES 2 554 513 T3

	DIEA	diisopropiletilamina
	DMAP	4-(dimetilamino) piridina
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	dimetil formamida
5	DMP	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-(1H)-pirimidinona
	DMSO	dimetilsulfóxido
	equiv	equivalentes
	Et ₂ O	éter de dietilo
	EtOAc	acetato de etilo
10	EtOH	etanol
	h	horas
	Hex	hexano
	HCl	ácido clorhídrico
	H ₂ O	agua
15	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	KOH	hidróxido de potasio
	L	litros
	LiAlH ₄	hidruro de aluminio y litio
	LiOH	hidróxido de litio
20	mCPBA	ácido m-cloroperbenzoico
	Me	metilo
	MeOH	metanol
	mL	mililitros
	min	minutos
25	m.p.	punto de fusión
	MPLC	cromatografía líquida de presión media
	MS	espectro de masa
	NaBH ₄	borohidruro de sodio
	Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
30	NaH	hidruro de sodio
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio

	NaOH	hidróxido de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	NBS	N-bromosuccinimida
	NH ₄ OAc	acetato de amonio
5	NMP	1-metil-2-pirrolidona
	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
	PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio(II)
	Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfino) paladio(0)
	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	Bis(benzonitrilo)paladio(II)cloruro
10	Ph	fenilo
	PPTS	ácido p-toluensulfónico
	R _f	relación de frentes (TLC)
	rt	temperatura ambiente
	SelectFluor	1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazobicyclo[2.2.2]octano bis(tetrafluoroborato)
15	TBTU	O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato
	TFA	CF ₃ COOH
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa delgada
	t _R	tiempo de retención
20	wt.	peso

Para conveniencia, se proporcionan los siguientes esquemas sintéticos, en donde

el esquema 1 se relaciona con los ejemplos 1 - 81

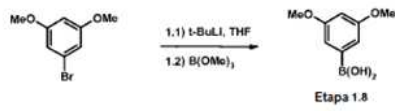
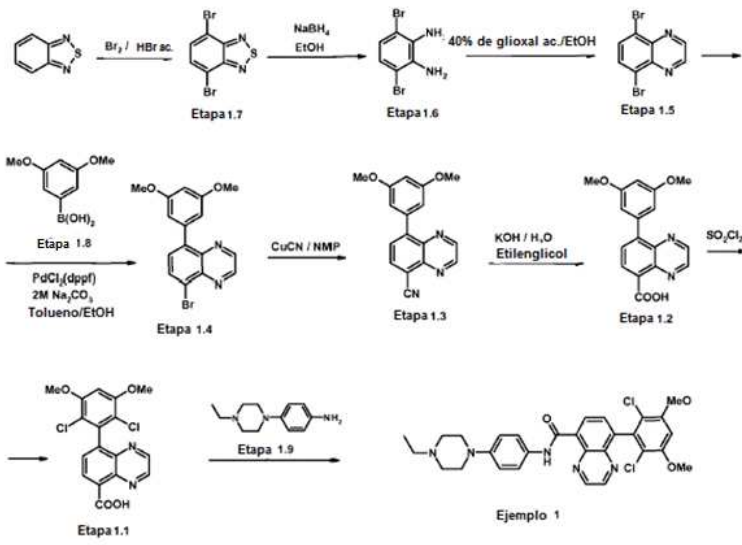
el esquema 2 se relaciona con los ejemplos 82 - 84

el esquema 3 se relaciona con los ejemplos 85 - 87

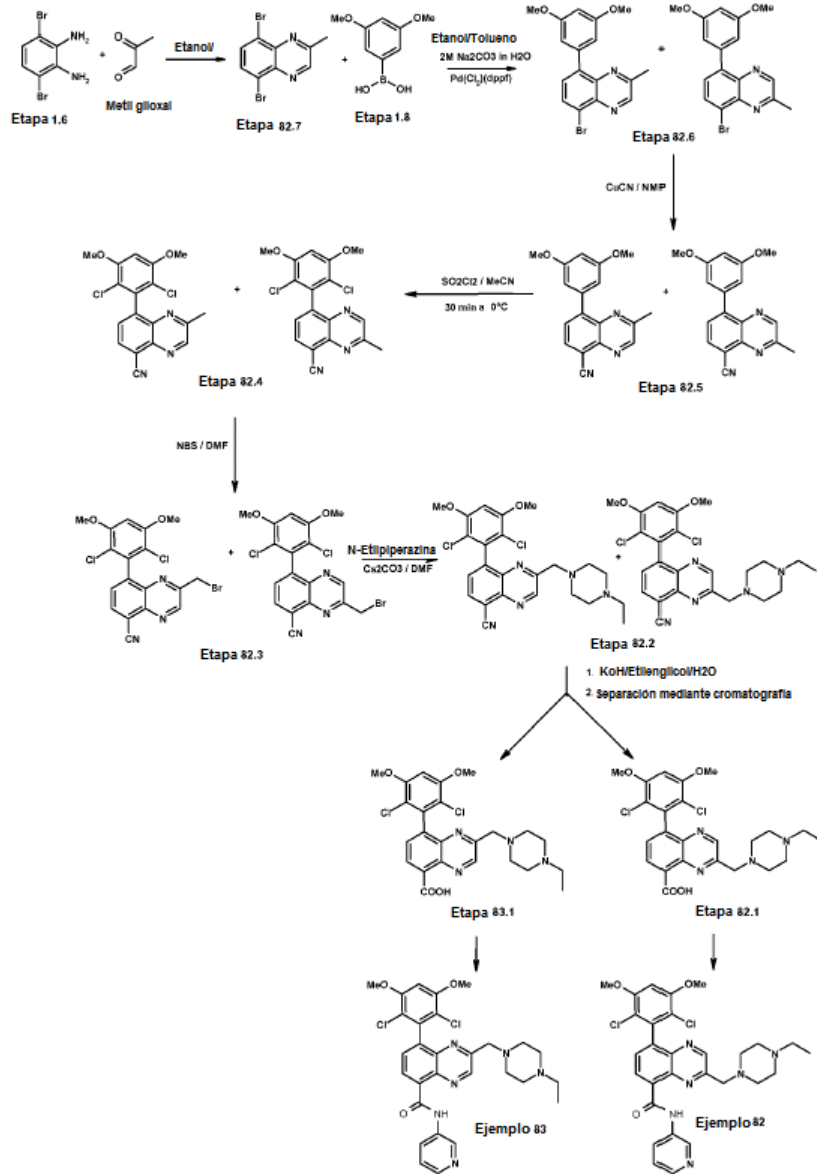
25 el esquema 4 se relaciona con los ejemplos 88 - 96

el esquema 5 se relaciona con los ejemplos 174-178

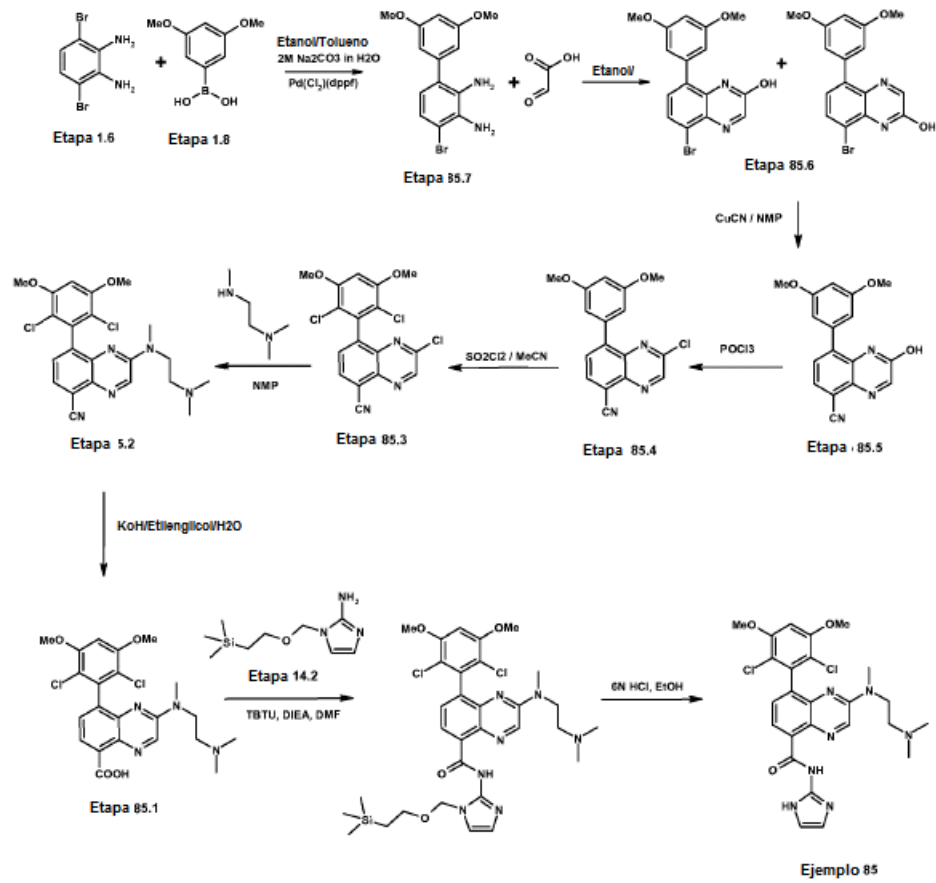
los esquemas 6 y 7 se relacionan con los ejemplos 179-187



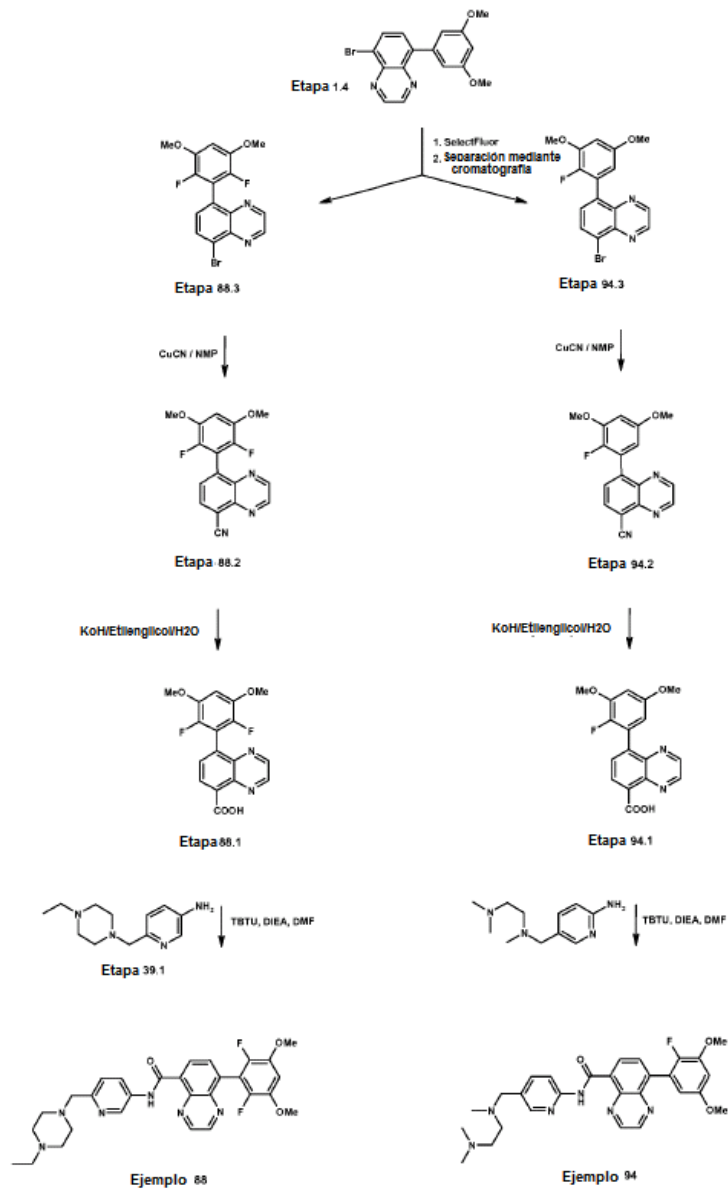
Esquema 1



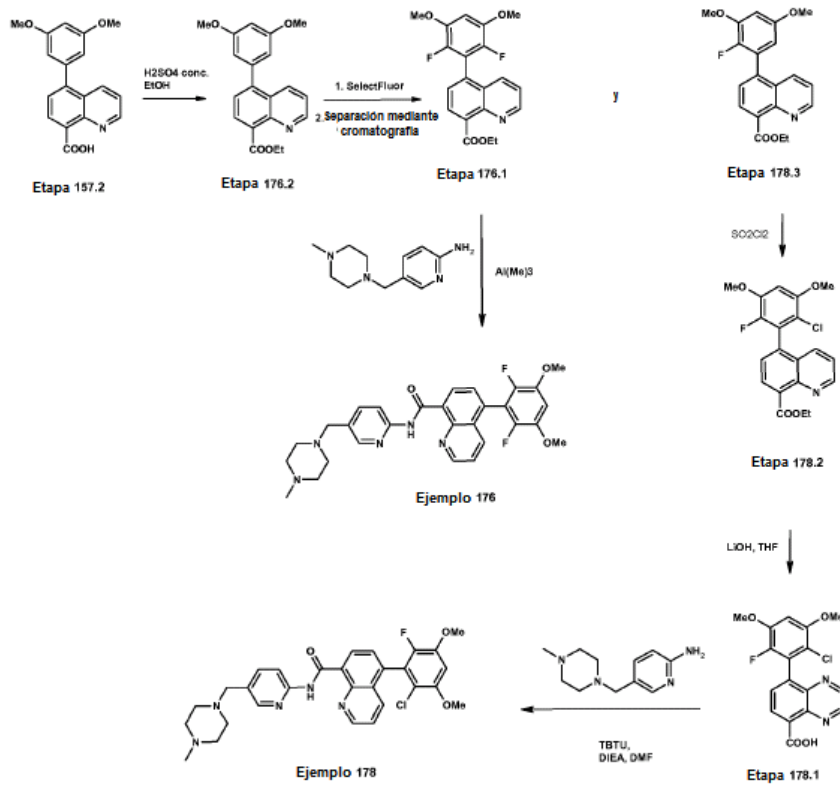
Esquema 2



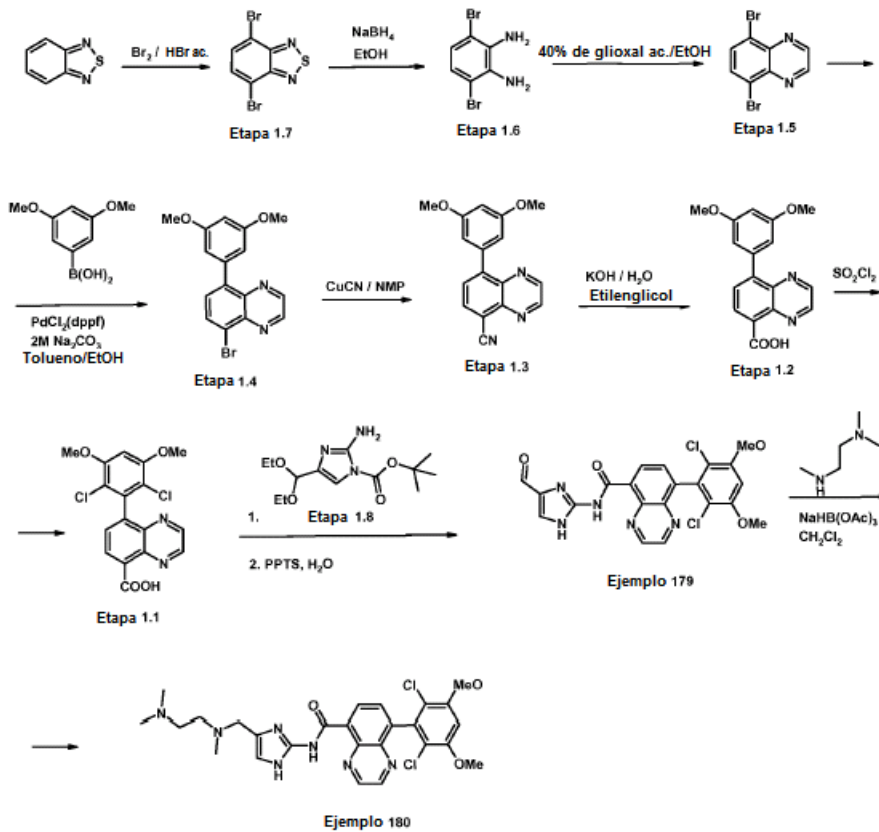
Esquema 3



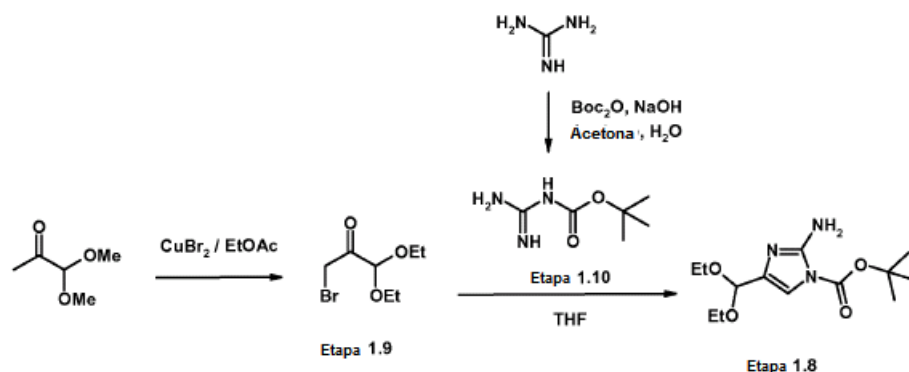
Esquema 4



Esquema 5

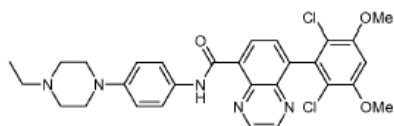


Esquema 6



Esquema 7

Ejemplo 1: [4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



5

Una mezcla de anhídrido propilfosfónico (50% en DMF, 0.31 mL, 0.53 mmol, 2 equiv.), ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (100 mg, 0.26 mmol) (Etapa 1.1), 4-(4-etilpiperazin-1-il)-anilina (Etapa 1.9) (65 mg, 0.32 mmol, 1.2 equiv.), DMAP (2 mg), y Et₃N (0.37 mL, 2.65 mmol, 10 equiv.) en DMF (2.0 mL), se agita durante 18 h a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y H₂O. La capa acuosa se separa y se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante trituración en Et₂O para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo: ES-MS: 565.9 [M+H]⁺; t_R= 4.26 min (Sistema 1).

10

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

Se agrega en forma de gotas cloruro de sulfuro (1.7 mL, 21.3 mmol, 2 equiv.) a una suspensión fría (5° C) de ácido 8-(3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 1.2) (3.3 g, 10.6 mmol) en CH₃CN (30 mL). La mezcla de reacción se agita a 5° C durante 2 h, se apaga mediante la adición de H₂O, y se concentra. La trituración del residuo en H₂O proporciona 4.0 g del compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 378.9 [M+H]⁺; t_R= 4.54 min (Sistema 1).

15

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

Se agrega KOH (6.0 g, 107 mmol, 10 equiv.) a 8-(3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrilo (Etapa 1.3) (3.12 g, 10.7 mmol) en etilenglicol (30 mL). La mezcla de reacción se agita a 150° C durante 3 h (se obtiene una solución), se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con Et₂O/H₂O, y se extrae con Et₂O. La fase acuosa se acidifica a pH 5 mediante la adición de HCl. La filtración por vacío de la suspensión resultante proporciona 3.3 g del compuesto del título como un sólido amarillo: ESI-MS: 311.0 [M+H]⁺; t_R= 4.34 min (Sistema 1).

20

Etapa 1.3: 8-(3,5-Dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrilo

Una mezcla de 5-bromo-8-(3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina (Etapa 1.4) (4.54 g, 13.2 mmol) y CuCN (1.54 g, 17.1 mmol, 1.3 equiv.) en NMP (50 mL) se agita durante 2 h a 180° C, bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc (10% de solución acuosa de etilendiamina) (150 mL), y se filtra para proporcionar 1.19 g (tanda 1) del compuesto del título como un sólido amarillo. El filtrado se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se tritura en EtOAc para proporcionar 2.31 g (tanda 2) del compuesto del título: ESI-MS: 292.1 [M+H]⁺; t_R= 4.53 min (Sistema 1).

30

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

5 Una mezcla de ácido 3,5-dimetoxifenil borónico (Etapa 1.8) (3.38 g, 18.6 mmol) en EtOH (15 mL) se agrega en forma de gotas a una mezcla de 5,8-dibromo-quinoxalina (Etapa 1.5) (10.7 g, 37.1 mmol, 2 equiv.), PdCl₂ (dppf) (530 mg, 0.7 mmol, 0.03 equiv.), Na₂CO₃ (solución 2 M en H₂O, 37 mL, 74.3 mmol, 4 equiv.) en tolueno (100 mL) a 105° C, bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita a 105° C durante 2 h, se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc y H₂O, se filtra a través de una almohadilla de celita y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante trituración en DCM, seguido por cromatografía de columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 4:1) para proporcionar 4.54 g del compuesto del título como un sólido amarillo: ES-MS: 345.0 [M+H]⁺; t_R = 5.13 min (Sistema 1); R_f = 0.17 (Hex/EtOAc, 4:1).

10 Etapa 1.5: 5,8-Dibromo-quinoxalina

15 Se agrega 40% de solución acuosa de glioxal (8.8 M, 6.3 mL, 55.1 mmol, 1.3 equiv.) a una suspensión de 3,6-dibromo-benceno-1,2-diamina (Etapa 1.6) (11.3 g, 42.4 mmol) en EtOH (280 mL). La mezcla de reacción se calienta hasta reflujo durante 3 h y se deja enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La filtración por vacío de la mezcla de reacción proporciona 9.7 g del compuesto del título como un sólido amarillo: APCI-MS: 286.2 / 288.1 / 290.1 [M-1]⁻; t_R = 4.40 min (Sistema 1).

Etapa 1.6: 3,6-Dibromo-benceno-1,2-diamina

20 Se agrega en forma de porciones NaBH₄ (26 g, 680 mmol, 10 equiv.) (2h) a una suspensión vigorosamente agitada de 4,7-dibromobenzo[1,2,5]tiadiazol (Etapa 1.7) (20 g, 68.0 mmol) en EtOH (400 mL), bajo una atmósfera de nitrógeno y se mantiene la temperatura interna por debajo de 15° C. La mezcla de reacción se deja calentar a 30° C, se agita durante 1 h, se enfría a 5° C, se apaga mediante la adición de H₂O (50 mL), y se concentra. El residuo se diluye con Et₂O/H₂O. La suspensión resultante se filtra y el filtrado se extrae con Et₂O. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se tritura en Hexano para proporcionar 12 g del compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 262.9 / 264.9 / 266.9 [M-H]⁻; t_R = 4.20 min (Sistema 1).

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

25 Se agrega bromo (18.6 mL, 265 mmol, 1.2 equiv.) hasta una solución de reflujo de 1,2,5-benzotiazol (30 g, 220 mmol) en HBr (48% en H₂O, 150 mL). La mezcla de reacción se agita durante 4 h hasta reflujo y se deja enfriar a temperatura ambiente. El sólido resultante se recolecta mediante filtración por vacío, se lava con H₂O, se seca bajo vacío, y se tritura en MeOH para proporcionar 63 g del compuesto del título como un sólido casi blanco: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.00 (s, 2H); t_R = 5.05 min (Sistema 1).

30 Etapa 1.8: ácido 3,5-dimetoxifenil borónico

35 Se agrega en forma de gotas *t*-BuLi (1.7 M en pentano, 63 mL, 106 mmol, 2.1 equiv.) a una solución fría (-78° C) de 3,5-dimetoxi-bromobenceno (11 g, 50.7 mmol) en THF (400 mL), bajo una atmósfera de argón. La mezcla amarilla se agita durante 45 min a -78° C. Luego se agrega trimetil borato (20 mL, 179 mmol, 3.5 equiv.). La mezcla de reacción incolora se deja calentar a 0° C, se apaga mediante la adición de una solución saturada de NH₄Cl (5 mL), y se concentra. El residuo se diluye con EtOAc/NH₄Cl (solución acuosa saturada), y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se tritura en Et₂O para proporcionar 6.8 g del compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 183.1 [M+H]⁺; t_R = 2.70 min (Sistema 1).

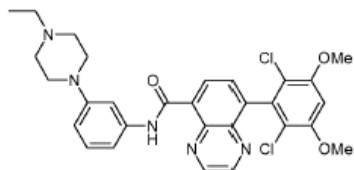
Etapa 1.9: 4-(4-Etilpiperazin-1-il)-anilina

40 Una suspensión de 1-etil-4-(4-nitro-fenil)-piperazina (Etapa 1.10) (6.2 g, 26.35 mmol) y níquel Raney (2 g) en MeOH (120 mL) se agita durante 7 h a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celita y se concentra para proporcionar 5.3 g del compuesto del título como un sólido violeta: ESI-MS: 206.1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.15 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃^{ac}, 9:1).

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

45 Una mezcla de 1-bromo-4-nitrobenceno (6 g, 29.7 mmol) y 1-etilpiperazina (7.6 mL, 59.4 mmol, 2 equiv.) se calienta a 80° C durante 15 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con H₂O y DCM/MeOH (9:1, v/v). La capa acuosa se separa y se extrae con DCM/MeOH, 9:1. La fase orgánica se lava con solución salina, se seca (sulfato de sodio), se filtra y se concentra. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac, 9:1) proporciona 6.2 g del compuesto del título como un sólido amarillo: ESI-MS: 236.0 [M+H]⁺; t_R = 2.35 min (pureza: 100%, sistema 1); TLC: R_f = 0.50 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃^{ac}, 9:1).

50 **Ejemplo 2:** [3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



5 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 pero utilizando 3-(4-etilpiperazin-1-il)-anilina (Etapa 2.1). La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃ ac, 96.5:2.5:1) proporciona 147 mg del compuesto del título como un sólido amarillo: ESI-MS: 565.9 / 567.9 [M+H]⁺; t_R= 4.35 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.30 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 96.5:2.5:1).

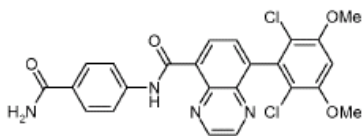
Etapa 2.1: 3-(4-Etilpiperazin-1-il)-anilina

El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 1.9 pero utilizando 1-etil-4-(3-nitro-fenil)-piperazina (Etapa 2.2). Compuesto del título: ESI-MS: 206.2 [M+H]⁺; t_R= 2.49 min (Sistema 1).

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

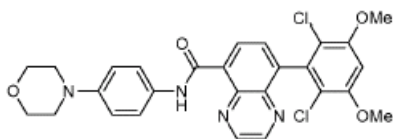
10 Una mezcla de 2-fluoro-4-nitrobenceno (3.2 mL, 29.7 mmol) y 1-etilpiperazina (7.6 mL, 59.4 mmol, 2 equiv.) se calienta hasta reflujo durante 117 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con H₂O y DCM/MeOH, 9:1. La capa acuosa se separa y se extrae con DCM/MeOH, 9:1. La fase orgánica se lava con solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 1:0 → 95:5) proporciona 6 g del compuesto del título como un aceite marrón:
15 ESI-MS: 236.0 [M+H]⁺; t_R= 2.49 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.26 (DCM/MeOH, 95:5).

Ejemplo 3: (4-carbamoil-fenil)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



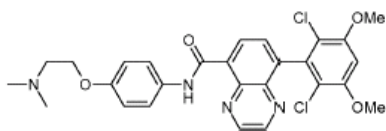
20 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 pero utilizando 4-aminobenzamida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 95:5), seguido por trituración en EtOAc, proporciona el compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 496.9 / 498.9 [M+H]⁺; t_R= 4.72 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.17 (DCM/MeOH, 96:5).

Ejemplo 4: 4-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



25 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 pero utilizando N-(4-aminofenil)-morfolino. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 97.5:2.5) proporciona el compuesto del título como un sólido rojo: ESI-MS: 538.9 / 540.9 [M+H]⁺; t_R= 4.61 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.15 (DCM/MeOH, 97.5:2.5).

Ejemplo 5: [4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



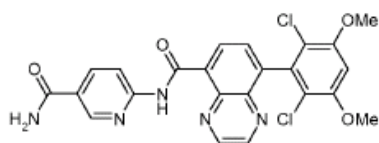
30 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 pero utilizando 4-(2-

dimetilamino- etoxi)-fenilamina (Etapa 5.1). La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/Me- OH/NH₃ ac, 96.5:2.5:1) proporciona el compuesto del título como un sólido rojo: ESI-MS: 540.8 / 542.7 [M+H]⁺; t_R = 4.19 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.41 (DCM/MeOH/NH₃ ac, 96.5:2.5:1).

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

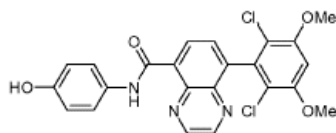
- 5 Se agrega en una porción clorhidrato de 1-Cloro-2-dimetilaminoetano (2 g, 21.9 mmol, 1.2 equiv.) a una mezcla de 4-aminofenol (2 g, 18.3 mmol) y hidróxido de sodio finamente pulverizado (1.8 g, 45.8 mmol, 2.5 equiv.) en DMF (27 mL), bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita durante 17 h a temperatura ambiente. La suspensión oscura resultante se filtra. El filtrado se diluye con DCM (200 ml) y se lava con solución salina (2 x 50 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 7:3) proporciona 3 g del compuesto del título como un sólido marrón: API-MS: 181.2 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.18 (DCM/MeOH, 7:3).

Ejemplo 6: (5-carbamoil-piridin-2-il-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



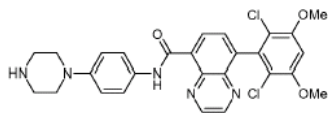
- 15 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 pero utilizando 6-aminonicotinamida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 97.5:2.5), seguido por trituración en EtOAc, proporciona el compuesto del título como un sólido amarillo: ESI-MS: 497.9 / 499.9 [M+H]⁺; t_R = 4.59 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.12 (DCM/MeOH, 97.5:2.5).

Ejemplo 7: (4-hidroxifenil)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



- 20 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 pero utilizando 4-aminofenol. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 95:5), seguido por trituración en DCM, proporciona el compuesto del título como un sólido amarillo: ESI-MS: 469.9 / 471.9 [M+H]⁺; t_R = 4.71 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.44 (DCM/MeOH, 95:5).

Ejemplo 8: (4-piperazin-1-il-fenil)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



- 25 Una mezcla de tert-buil éster de ácido 4-(4-[[8-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonil]-amino]-fenil)-piperazina-1-carboxílico (Etapa 8.1) (137 mg, 0.22 mmol) y una solución 4 N de HCl en dioxano (5 mL) se agita durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con DCM y H₂O. La capa acuosa se separa y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se tritura en Et₂O para proporcionar 95 mg del compuesto del título como un sólido rojo: ESI-MS: 537.9 / 539.9 [M+H]⁺; t_R = 4.01 min (Sistema 1).

Etapa 8.1: tert-buil éster de ácido 4-(4-[[8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonil]-amino]-fenil)-piperazina-1-carboxílico

- 35 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 pero utilizando tert-buil éster de ácido 4-(4-aminofenil)-piperazina-1-carboxílico (Etapa 8.2). Después de trabajo con DCM y H₂O, la trituración del producto crudo en Et₂O proporciona el compuesto del título como un sólido amarillo: ES-MS: 637.9 / 639.9 [M+H]⁺; t_R = 5.31 min (Sistema 1).

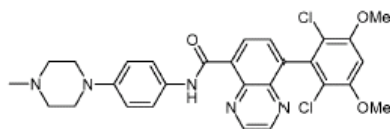
Etapa 8.2: tert-buil éster de ácido 4-(4-Amino-fenil)-piperazina-1-carboxílico

5 Una suspensión de tert-buil éster de ácido 4-(4-nitro-fenil)-piperazina-1-carboxílico (Etapa 8.3) (1.26 g, 4.1 mmol) y paladio sobre carbono (200 mg) en MeOH (30 mL) se agita durante 30 min a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celita y se concentra para proporcionar 1.1 g del compuesto del título como un sólido rosado: ESI-MS: 278.2 [M+H]⁺; t_R= 2.85 min (Sistema 1).

Etapa 8.3: tert-buil éster de ácido 4-(4-Nitro-fenil)-piperazina-1-carboxílico

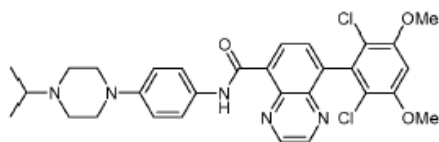
10 Se agrega Di-tert-butil-dicarbonato (1 M en THF, 5.8 mL, 5.8 mmol, 1.2 equiv.) a una solución de 1-(4-nitrofenil)-piperazina (1 g, 4.8 mmol) y trietilamina (1.0 mL, 7.2 mmol, 1.5 equiv.) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se agita durante 15 min a temperatura ambiente, se apaga mediante la adición de H₂O (0.5 mL), y se concentra. El residuo se diluye con EtOAc, se lava con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, H₂O y solución salina, se seca (sulfato de sodio), se filtra y se concentra. La trituración del producto crudo en Et₂O proporciona 1.26 g del compuesto del título como un sólido amarillo: ES-MS: 308.1 [M+H]⁺; t_R= 5.00 min (Sistema 1).

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



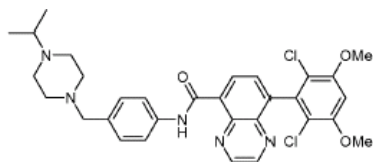
15 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 pero utilizando 4-(4-metilpiperazin- 1-il)-anilina (WO2006000420). Compuesto del título: ESI-MS: 551.8 / 553.9 [M+H]⁺; t_R= 4.17 min (Sistema 1).

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



20 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 pero utilizando 4-(4-isopropilpiperazin- 1-il)-anilina (WO2006000420). Compuesto del título: ESI-MS: 579.9 / 581.9 [M+H]⁺; t_R= 4.37 min (Sistema 1).

25 **Ejemplo 11:** [4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)- fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 pero utilizando 4-(4-isopropilpiperazin- 1-ilmetil)-fenilamina (Etapa 11.1). Compuesto del título: ESI-MS: 593.8 / 595.8 [M+H]⁺; t_R= 3.73 min (Sistema 1).

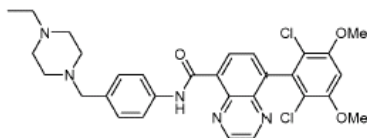
30 Etapa 11.1: 4-(4-Isopropil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina

Una suspensión de 1-isopropil-4-(4-nitro-bencil)-piperazina (Etapa 11.2) (5.7 g, 21.65 mmol) y níquel Raney (2 g) en MeOH (100 mL) se agita durante 6 h a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celita y se concentra para proporcionar 4.9 g del compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 234.2.

Etapa 11.2: 1-Isopropil-4-(4-nitro-bencil)-piperazina

- 5 Una mezcla de 4-nitrobenzilcloruro (4.1 g, 23.90 mmol), N-isopropilpiperazina (3.6 g, 28.67 mmol, 1.2 equiv.), carbonato de potasio (6.5 g, 47.79 mmol, 2 equiv.) y acetona (82 ml) se agita durante 16 h hasta reflujo. La mezcla de reacción se deja enfriar, luego se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac, 9:1) para proporcionar 5.7 g del compuesto del título: ESI-MS: 264.1 [M+H]⁺; TLC: t_R = 1.73 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.34 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃ ac, 9:1).

Ejemplo 12: [4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



- 10 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 pero utilizando 4-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-fenilamina. Compuesto del título: ESI-MS: 579.8 / 581.8 [M+H]⁺; t_R = 3.66 min (Sistema 1).

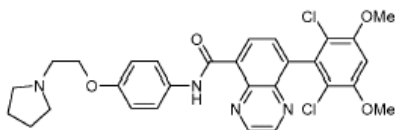
Etapa 12.1: 4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina

El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 11.1 pero utilizando 1-etil-4-(4-nitro-bencil)-piperazina (Etapa 12.2): ESI-MS: 220.1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.08 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃^{ac}, 9:1).

- 15 Etapa 12.2: 1-Etil-4-(4-nitro-bencil)-piperazina

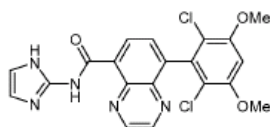
El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 11.2. Compuesto del título: ESIMS: 250.1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.31 (DCM/MeOH + 1 % de NH₃^{ac}, 9:1).

Ejemplo 13: [4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



- 20 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 pero utilizando 4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (WO2005047273). Compuesto del título: ESI-MS: 566.8 / 568.8 [M+H]⁺; t_R = 4.37 min (Sistema 1).

Ejemplo 14: (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



- 25 Una mezcla de [1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 14.1) (0.527 g, 0.82 mmol), 5 N HCl (7 mL), y EtOH (4 mL) se agita a 65° C durante 10 h. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se basifica mediante la adición de una solución acuosa saturada de Na₂CO₃, y se extrae con DCM. La fase orgánica combinada se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃ ac, 94:5:1) para proporcionar 0.288 g del compuesto del título como un sólido amarillo: ESI-MS: 443.9 / 445.9 [M+H]⁺; t_R = 3.74 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.30 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).
- 30

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

- 5 Una mezcla de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 1.1) (0.400 g, 1.06 mmol), 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-ilamina (Etapa 14.2) (0.270 g, 1.27 mmol, 1.2 equiv.), TBTU (408 mg, 1.27 mmol, 1.2 equiv.), DIEA (0.74 mL, 4.23 mmol, 4.0 equiv.) en DMF (5 mL) se agita durante 2 h a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc y H₂O, y se extrae con EtOAc, se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, H₂O, y solución salina. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 95:5) para proporcionar 0.518 g del compuesto del título como una espuma amarilla: ESMS: 573.8 / 575.8 [M+H]⁺; t_R = 5.03 min (Sistema 1); R_f = 0.19 (DCM₂/MeOH, 95:5).

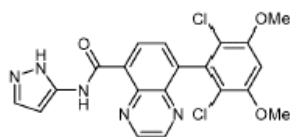
Etapa 14.2: 1-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-ilamina

- 10 Una suspensión de 2-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol (Etapa 14.3) (1.84 g, 7.57 mmol) y paladio sobre carbono (200 mg) en MeOH (30 mL) se agita durante 40 min a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celita y se concentra para proporcionar 1.55 g del compuesto del título: ESI-MS: 214.1 [M+H]⁺; t_R = 3.26 min (Sistema 1).

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

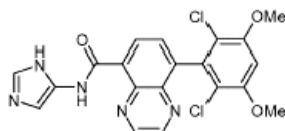
- 15 Una suspensión de 2-nitroimidazol (0.885 g, 7.8 mmol) y hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 0.440 g, 11.0 mmol, 1.4 equiv.) en THF (20 mL) se agita durante 1.5 h a 5° C, bajo una atmósfera de argón. Luego se agrega cloruro 2-(Trimetilsilil) etoximetilo (1.5 mL, 8.6 mmol, 1.1 equiv.). La mezcla de reacción se agita durante 2.5 h a 5° C, se apaga mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl, y se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con H₂O y solución salina, se seca (sulfato de sodio), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 3:1) para proporcionar 1.76 g del compuesto del título como un aceite amarillo: ES-MS: 244.1 [M+H]⁺; t_R = 4.63 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.19 (Hex/EtOAc, 3:1).

Ejemplo 15: 2H-pirazol-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



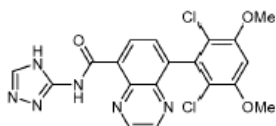
- 25 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando 5-nitro-1H-pirazol [Janssen, J. W. A. M.; Koeners, H. J.; Kruse, C. G.; Habrakern, Clarisse L. Gorlaeus Lab., Univ. Leiden, Net. Journal of Organic Chemistry (1973), 38(10), 1777-82] en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3. Compuesto del título: ESI-MS: 443.9 / 445.9 [M+H]⁺; t_R = 4.42 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.22 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

- 30 **Ejemplo 16:** 3H-imidazol-4-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



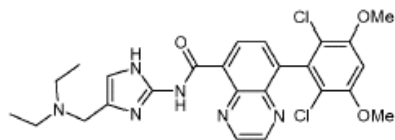
El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando 4-nitroimidazol en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3. Compuesto del título: ESI-MS: 443.9 / 445.9 [M+H]⁺; t_R = 3.66 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.14 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

- 35 **Ejemplo 17:** (4H- [1,2,4]triazol-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando 3-nitro-1,2,4-triazol en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3. La trituración del producto crudo en DCM proporciona el compuesto del título: ESI-MS: 444.9 / 446.9 $[M+H]^+$; $t_R= 4.24$ min (Sistema 1). E

5 **Ejemplo 18:** (4-dietilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

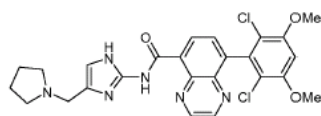


10 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando níquel Raney y MeOH/THF (1:1) en lugar de paladio sobre carbono y MeOH en la Etapa 14.2, dietil-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-amina (Etapa 18.1) en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3. Compuesto del título: ESI-MS: 443.9 / 445.9 $[M+H]^+$; $t_R= 4.42$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0.22$ (DCM/MeOH/ NH_3^{ac} , 94:5:1).

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

15 Formaldehído (36% en H_2O , 1.0 mL, 13.3 mmol, 1.5 equiv.) y dietil amina (0.92 mL, 8.8 mmol) se agregan secuencialmente a una suspensión de 2-nitro-imidazol (1 g, 8.8 mmol) en EtOH (20 mL). La mezcla resultante se calienta hasta reflujo durante 18 h, se deja enfriar a temperatura ambiente, y se concentra. La trituración del residuo en Et_2O proporciona una muestra impura del compuesto del título que se utiliza sin purificación adicional.

Ejemplo 19: 4-pirrolidin-1-ilmetil-1H-imidazol-2-il-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

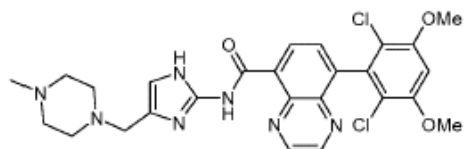


20 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando níquel Raney y MeOH/THF (1:1) en lugar de paladio sobre carbono y MeOH en la Etapa 14.2, 2-nitro-4-pirrolidin-1-ilmetil-1H-imidazol (Etapa 19.1) en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3. Compuesto del título: ESI-MS: 526.9/528.9 $[M+H]^+$; $t_R= 3.48$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0.30$ (DCM/MeOH/ NH_3^{ac} , 89:10:1).

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

25 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 18.1 pero utilizando pirrolidina en lugar de dietil amina, y se obtiene como una muestra impura que se utiliza sin purificación adicional.

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



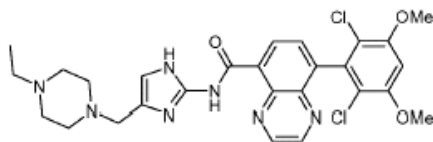
30 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando níquel Raney y MeOH/THF (1:1) en lugar de paladio sobre carbono y MeOH en la Etapa 14.2, 1-metil-4-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperazina (Etapa 20.1) en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3. Compuesto del título: ESI-MS: 555.8 / 557.8 $[M+H]^+$; $t_R= 3.22$ min (Sistema 1).

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

El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 18.1 pero utilizando 1-

metilpiperazina en lugar de dietil amina, y se obtiene como una muestra impura que se utiliza sin purificación adicional.

Ejemplo 21: [4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-1Himidazol- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



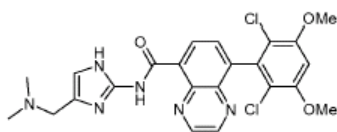
5

El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando níquel Raney y MeOH/THF (1:1) en lugar de paladio sobre carbono y MeOH en la Etapa 14.2, 1-etil-4-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperazina (Etapa 21.1) en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3. Compuesto del título: ESI-MS: 569.8 / 571.8 [M+H]⁺; t_R= 3.29 min (Sistema 1).

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

El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 18.1 pero utilizando 1-etilpiperazina en lugar de dietil amina, y se obtiene como una muestra impura que se utiliza sin purificación adicional.

Ejemplo 22: (4-dimetilaminometil-1H-imidazol- 2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



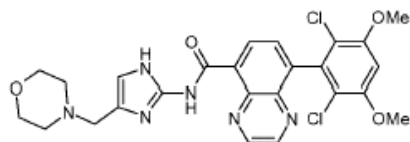
15

El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando níquel Raney y MeOH/THF (1:1) en lugar de paladio sobre carbono y MeOH en la Etapa 14.2, dimetil-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-amina (Etapa 22.2) en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3. Compuesto del título: ESI-MS: 500.9 / 502.8 [M+H]⁺; t_R= 3.35 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.40 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 89:10:1).

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

El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 18.1 pero utilizando dimetil amina en lugar de dietil amina, y se obtiene como una muestra impura que se utiliza sin purificación adicional.

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



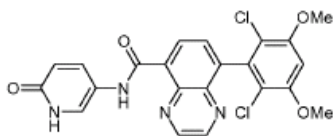
25

El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando níquel Raney y MeOH/THF (1:1) en lugar de paladio sobre carbono y MeOH en la Etapa 14.2, 4-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-morfolino (Etapa 23.1) en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3. Compuesto del título: ESI-MS: 542.9 / 544.9 [M+H]⁺; t_R= 3.42 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.23 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 89:10:1).

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

El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 18.1 pero utilizando morfolino en lugar de dietil amina, y se obtiene como una muestra impura que se utiliza sin purificación adicional.

Ejemplo 24: 6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

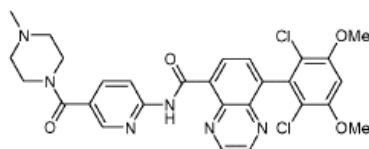


El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1 pero utilizando 5-aminopiridin-2-ol (Etapa 24.1) y se agita la mezcla de reacción durante 40 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 470.8 / 472.8 $[M+H]^+$; t_R = 4.28 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.17 (DCM/MeOH, 95:5).

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

Una suspensión de 2-hidroxi-5-nitropiridina (5 g, 35.7 mmol) y paladio sobre carbono (500 mg) en MeOH (100 mL) se agita durante 1 h a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celita y se concentra para proporcionar 3.8 g del compuesto del título: ESI-MS: 110.8 $[M+H]^+$.

10 **Ejemplo 25:** [5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

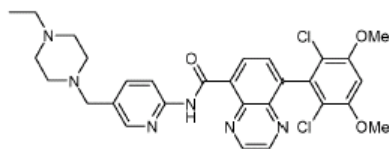


15 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando (6-amino-piridin-3-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (Etapa 25.1) (2.4 equiv.) y 2.4 equivalentes de TBTU. Compuesto del título: ESI-MS: 580.8 / 582.8 $[M+H]^+$; t_R = 3.86 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.29 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

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

20 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando ácido 6-amino-nicotínico y 1-metilpiperazina. La mezcla de reacción se agita durante la noche a 0° C. Se utiliza DCM para dilución y extracción en lugar de EtOAc. La fase orgánica seca se concentra para proporcionar una muestra impura del compuesto del título que se utiliza sin purificación adicional.

Ejemplo 26: [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



25 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 2 equivalentes de 5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (Etapa 26.1) y se agita la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 580.8 / 582.8 $[M+H]^+$; t_R = 3.63 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.31 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

Etapa 26.1: clorhidrato de 5-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina

30 Una mezcla de tert-butil éster de ácido [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbámico (Etapa 26.2) (0.75 g, 2.8 mmol) y una solución 4 N de HCl en dioxano (20 mL) se agita durante 72 h a temperatura ambiente y se concentra para proporcionar 660 mg del compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 221.1 $[M+H]^+$; t_R = 0.80 min (Sistema 1).

Etapa 26.2: tert-butil éster de ácido [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbámico

Una mezcla de 6-tert-butoxicarbonilamino-piridin-3-ilmetil éster de ácido metanosulfónico (Etapa 26.3) (0.8 g, 2.6

mmol), N-etilpiperazina (0.37 mL, 2.9 mmol, 1.1 equiv.), carbonato de cesio (1 g, 3.2 mmol, 1.2 equiv.), y DMF (10 ml) se agita durante 2 h a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc y H₂O, y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra para proporcionar un sólido amarillo. La trituración en Et₂O proporciona 0.75 g del compuesto del título como un sólido blanco: ES-MS: 321.2 [M+H]⁺.

Etapa 26.3: 6-tert-butoxicarbonilamino-piridin-3-il metil éster de ácido metanosulfónico

Se agrega en forma de porciones anhídrido metanosulfónico (0.854 g, 4.9 mmol, 1.1 equiv.) a una mezcla fría (5° C) de tert-butil éster de ácido (5-hidroximetil-piridin-2-il)-carbámico (Etapa 26.4) (1 g, 4.5 mmol) y trietilamina (0.75 mL, 5.4 mmol, 1.2 equiv.) en DCM (20 mL), bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se deja agitar durante 1 h a 5° C, se diluye con EtOAc y H₂O, y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra para proporcionar 1.25 g del compuesto del título como un sólido blanco: t_R= 2.60 min (Sistema 1).

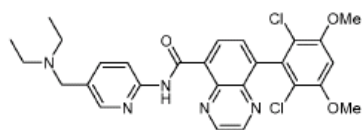
Etapa 26.4: tert-butil de ácido (5-Hidroximetil-piridin-2-il)-carbámico

Se agrega en forma de porciones hidruro de aluminio y litio (1.6 g, 40.9 mmol, 1.1 equiv.) a una solución fría (5° C) de éster de ácido 6- tert-butoxicarbonilamino-nicotínico (Etapa 26.5) (9.9 g, 37.2 mmol) en THF (250 mL), bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita durante 1 h a 5° C y se apaga mediante la adición secuencial de H₂O (4 mL), 15% de solución acuosa de NaOH (4 mL) y H₂O (12 mL). La mezcla resultante se filtra a través de una almohadilla de celita y se concentra. El residuo se diluye con EtOAc y H₂O, y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante trituración en Et₂O para proporcionar 5 g del compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 223.0 [M-H]⁻; t_R= 1.75 min (Sistema 1).

Etapa 26.5: etil éster de ácido 6-tert-Butoxicarbonilamino-nicotínico

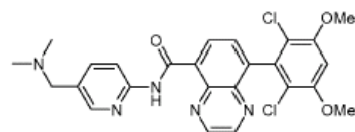
Se agrega en forma de gotas una solución de di-tert-butil dicarbonato (1.7 g, 7.8 mmol, 1.3 equiv.) en CH₃CN (20 mL) a una suspensión de etil 6-aminonicotinato (1 g, 6.0 mmol) y DMAP (73 mg, 0.6 mmol, 0.1 equiv.) en CH₃CN (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 4h a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se diluye con EtOAc y H₂O, y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 4:1) para proporcionar 1.18 g del compuesto del título como un sólido blanco: ES-MS: 265.1 [M-H]⁻; t_R= 4.61 min (Sistema 1); R_f = 0.50 (Hex/EtOAc, 4:1).

Ejemplo 27: (5-dietilaminometil-piridin-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



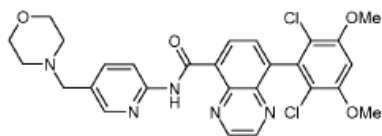
El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 5-dietilaminometil- piridin-2-ilamina (preparado como se describe en el Ejemplo 26 pero utilizando dietilamina en la Etapa 26.2) y se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 539.9/541.8 [M+H]⁺; t_R= 5.55 min (Sistema 1); TLC: R_f = 1.0 (DCM/MeOH/NH₃ ac, 89:10:1).

Ejemplo 28: (5-dimetilaminometil-piridin-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



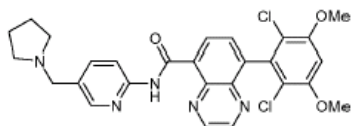
El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando clorhidrato de 5-dimetilaminometil- piridin-2-ilamina (preparado como se describe en el Ejemplo 26 pero utilizando clorhidrato de dimetilamina en la Etapa 26.2) y se agita la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 511.9/513.9 [M+H]⁺; t_R= 3.96 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.56 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 91:8:1).

Ejemplo 29: (5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



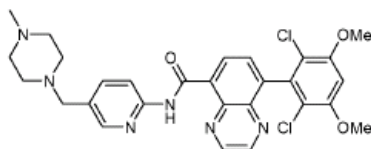
5 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando clorhidrato de 5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamina (preparado como se describe en el Ejemplo 26 pero utilizando morfolino en la Etapa 26.2) y se agita la mezcla de reacción durante 18 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 553.9 / 555.8 $[M+H]^+$; t_R = 3.98 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.61 (DCM/MeOH/ NH_3^{ac} , 91:8:1).

Ejemplo 30: (5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



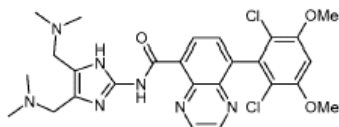
10 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando clorhidrato de 5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-ilamina (2 equiv, preparado como se describe en el Ejemplo 26 pero utilizando pirrolidina en la Etapa 26.2) y se agita la mezcla de reacción durante 21 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 537.9/539.9 $[M+H]^+$; t_R = 4.16 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.50 (DCM/MeOH/ NH_3^{ac} , 91:8:1).

15 **Ejemplo 31:** [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



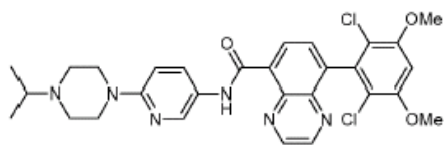
20 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando clorhidrato de 5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (preparado como se describe en el Ejemplo 26 pero utilizando N-metilpiperazina en la Etapa 26.2), 2.4 equivalentes de TBTU y se agita la mezcla de reacción durante 22 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 566.8 / 568.8 $[M+H]^+$; t_R = 3.62 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.41 (DCM/MeOH/ NH_3^{ac} , 91:8:1).

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



25 Una mezcla de formaldehído (36% en H_2O , 60 mL, 0.84 mmol, 9.3 equiv.), dimetil amina (40% en H_2O , 66 mL, 0.54 mmol, 6 equiv.) y (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Ejemplo 14) (40 mg, 0.09 mmol) en n-butanol (2 mL) se calienta hasta reflujo durante 1.5 h, se deja enfriar a temperatura ambiente, y se concentra. El residuo se diluye con DCM y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$.
30 Las capas se separan y la fase acuosa se extrae con DCM. La fase orgánica combinada se lava con solución salina, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/ NH_3^{ac} , 91:8:1), seguido por trituración en Et_2O , para proporcionar 9 mg del compuesto del título como un sólido amarillo: ES-MS: 557.8 / 559.8 $[M+H]^+$; t_R = 3.15 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.09 (DCM/MeOH/ NH_3^{ac} , 91:8:1).

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



5 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-piridin-3-ilanilina (Etapa 33.1) y se agita la mezcla de reacción durante 17 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 580.8/582.8 [M+H]⁺; t_R= 3.75 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.37 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

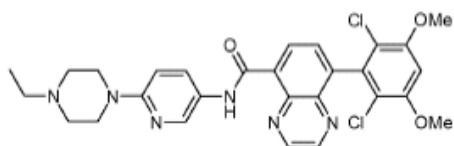
Etapa 33.1: 6-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilanilina

10 Una mezcla de 1-isopropil-4-(4-nitro-fenil)-piperazina (Etapa 33.2) (1.58 g, 6.32 mmol), hierro (1.4 g, 25.3 mmol, 4 equiv.), EtOH (20 mL), H₂O (5 mL) y AcOH (2.5 mL) se agita durante 2 h a 90° C. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se basicifica mediante la adición de NH₃ acuoso, se filtra a través de una almohadilla de celita. El filtrado se concentra (para retirar EtOH), se extrae con EtOAc y DCM, se satura con NaCl y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 91:8:1) proporciona 1.1 g del compuesto del título como un sólido púrpura: ESI-MS: 221.1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.20 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 91:8:1).

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

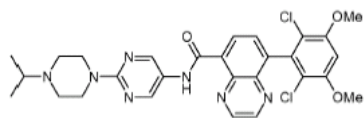
20 Se agrega 1-Isopropilpiperazina (1.8 mL, 12.7 mmol, 2 equiv.) a una solución fría (5° C) de 2-cloro-5-nitropiridina (1 g, 6.3 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente, se agita durante 16 h, se diluye con DCM y H₂O. La capa acuosa se separa y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra para proporcionar 1.58 g del compuesto del título como un sólido amarillo: ESI-MS: 251.2 [M+H]⁺; t_R= 2.20 min.

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



25 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 6-(4-etilpiperazin-1-il)-piridin-3-ilanilina (preparado como se describe en el Ejemplo 33 pero utilizando N-etil-piperazina en la Etapa 33.2) y se agita la mezcla de reacción durante 72 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 566.8/568.8 [M+H]⁺; t_R= 3.66 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.37 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

30 **Ejemplo 35:** [2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



35 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-pirimidin-5-ilamina (Etapa 35.1) y se agita la mezcla de reacción durante 72 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 581.7 / 583.7 [M+H]⁺; t_R= 4.18 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.62 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

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

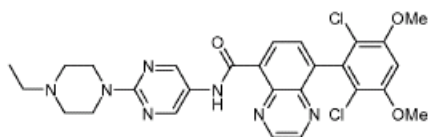
El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 33.1 pero utilizando 2-(4-

isopropilpiperazin-1-il)-5-nitro-pirimidina (Etapa 35.2) y se agita la mezcla de reacción durante 1.5 h. Compuesto del título: ESI-MS: 222.1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.13 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

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

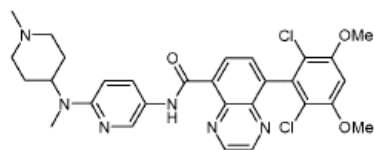
- 5 Se agrega 1-Isopropilpiperazina (1.8 mL, 12.7 mmol, 2 equiv.) a una solución fría (5° C) de 2-cloro-5-nitropirimidina (1 g, 6.3 mmol,) en DCM (5 mL). La mezcla de reacción se agita durante 20 min a 5° C y luego se diluye con DCM y H₂O. La capa acuosa se separa y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra para proporcionar 1.41 g del compuesto del título como un sólido beige: ESI-MS: 252.2 [M+H]⁺; t_R = 1.89 min.

- 10 **Ejemplo 36:** [2-(4-etil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



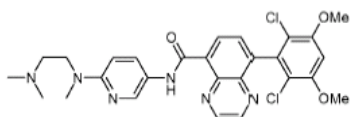
- 15 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 2-(4-etilpiperazin-1-il)-pirimidin-5-ilamina (preparado como se describe en el Ejemplo 35 pero utilizando N-etil-piperazina en la Etapa 35.2) y se agita la mezcla de reacción durante 72 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 567.9/569.9 [M+H]⁺; t_R = 4.11 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.56 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

Ejemplo 37: {6-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-piridin-3-il}-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



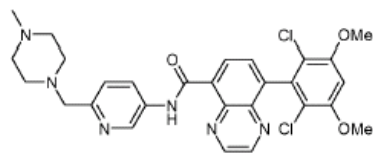
- 20 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benceno-1,4-diamina [preparado como se describe en el Ejemplo 33 pero utilizando metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina en la Etapa 33.2 y se agita la mezcla de reacción correspondiente durante 15 h a temperatura ambiente] y se agita la mezcla de reacción durante 3 días a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 581.0/583.2 [M+H]⁺; t_R = 3.46 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.18 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

- 25 **Ejemplo 38:** {6-[(2-dimetilamino-etil)-metilamino]-piridin-3-il}-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



- 30 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 5-amino-2-[N-(2-dimetilamino-etil)-N-metil]-piridina (preparado como se describe en el Ejemplo 33 pero utilizando N,N,N'-trimetil-etano-1,2-diamina en la Etapa 33.2 y se agita la mezcla de reacción correspondiente durante 15 h a temperatura ambiente) y se agita la mezcla de reacción durante 3 días a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 554.8/557.0 [M+H]⁺; t_R = 3.58 min (Sistema 1).

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



5 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 6-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamina (Etapa 39.1), y se agita la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. El producto crudo se purifica mediante trituración con Et₂O. Compuesto del título: ESI-MS: 566.9/569.1 [M+H]⁺; t_R= 3.44 min (Sistema 1).

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

10 Una suspensión de 1-metil-4-(5-nitro-piridin-2-ilmetil)-piperazina (Etapa 39.2) (0.529 g, 2.24 mmol) y níquel Raney (0.1 g) en MeOH (10 mL) se agita durante 1 h a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celita y se concentra para proporcionar 0.448 g del compuesto del título como un sólido casi blanco: ESI-MS: 207.2 [M+H]⁺.

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

15 Se agrega en forma de porciones triacetoxiborohidruro de sodio (1.4 g, 6.6 mmol, 2 equiv.) a una solución fría (5° C) de 5-nitro-piridina-2-carbaldehído (Etapa 39.3) (0.5 g, 3.3 mmol) y N-metil-piperazina (0.4 mL, 3.6 mmol, 1.1 equiv.) en DCM (10 mL). La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente, se agita durante 16 h, se diluye con DCM y solución saturada de NaHCO₃, y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃ ac, 91:8:1) para proporcionar 0.532 g del compuesto del título como un sólido amarillo: ESI-MS: 237.2 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.31 (DCM/MeOH/NH₃ ac⁹¹:8:1).

Etapa 39.3: 5-Nitro-piridina-2-carbaldehído

20 Se agrega en forma de gotas hidruro de diisobutilaluminio (1 M en DCM, 44 mL, 44 mmol, 1.3 equiv.) a una solución fría (-78° C) de etil éster de ácido 5-nitro-piridina-2-carboxílico (etapa 39.4) (6.56 g, 33.5 mmol) en DCM (130 mL), bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se deja calentar a 5° C, se apaga mediante la adición de una solución acuosa de tartrato de sodio y potasio, se diluye con DCM y H₂O, se agita durante 16 h a temperatura ambiente, y se filtra a través de una almohadilla de celita. El filtrado se extrae varias veces con DCM. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/Hex, 1:1) para proporcionar 2.54 g del compuesto del título como un sólido beige: ESI-MS: 151.1 [M-H]⁻.

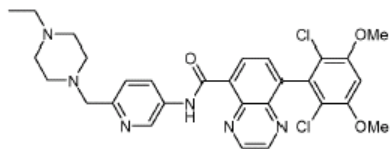
Etapa 39.4: etil éster de ácido 5-Nitro-piridina-2-carboxílico

30 Una mezcla de ácido 5-nitro-piridina-2-carboxílico (Etapa 39.5) (5.74 g, 34.2 mmol), H₂SO₄ (1 mL) y EtOH (50 mL) se agita durante 1.5 h hasta reflujo. El residuo se diluye con EtOAc y solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se separa y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra para proporcionar 6.1 g del compuesto del título como un sólido blanco: ES-MS: 197.1 [M+H]⁺; t_R= 3.22 min (Sistema 1).

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

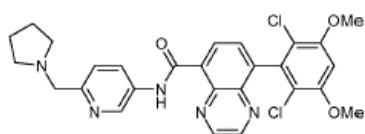
35 Una mezcla de 2-bromo-5-nitro-piridina (5.8 g, 28.6 mmol) y CuCN (3.3 g, 37.1 mmol, 1.3 equiv.) en DMF (50 mL) se agita hasta reflujo durante 15 min, bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con Et₂O y H₂O. La capa acuosa se separa y se extrae con Et₂O. La fase orgánica se lava con solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se trata con 6N HCl (50 mL) durante 1.5 h hasta reflujo. La mezcla se vierte en H₂O (200 mL). El sólido blanco resultante se recolecta mediante filtración por vacío y se seca para proporcionar 3.1 g del compuesto del título: ESI-MS: 167.0 [M-H]⁻; t_R= 1.59 min.

40 **Ejemplo 40:** [6-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



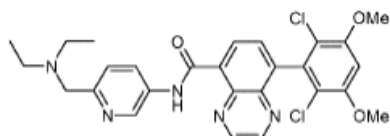
- 5 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 6-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamina (preparado como se describe en el Ejemplo 39 pero utilizando N-etilpiperazina en la Etapa 39.2), y se agita la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. El producto crudo se purifica mediante trituración con Et₂O. Compuesto del título: ESI-MS: 580.9 / 583.1 [M+H]⁺; t_R= 3.53 min (Sistema 1).

Ejemplo 41: (6-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



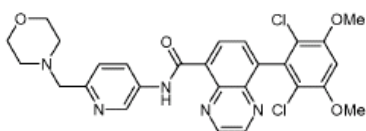
- 10 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 6-pirrolidin-1- ilmetil-piridin-3-ilamina (preparado como se describe en el Ejemplo 39 pero utilizando pirrolidina en la Etapa 39.2), y se agita la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 538.0/540.1 [M+H]⁺; t_R= 4.22 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.35 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

15 **Ejemplo 42:** (6-dietilaminometil-piridin-3- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



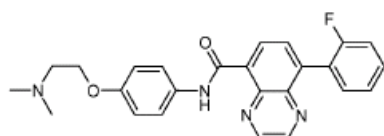
- 20 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 6-dietilaminometil- piridin-3-ilamina (preparado como se describe en el Ejemplo 39 pero utilizando dietilamina en la Etapa 39.2), y se agita la mezcla de reacción durante 18 h a temperatura ambiente. El producto crudo se purifica mediante trituración con Et₂O. Compuesto del título: ESI-MS: 540.0 /542.1 [M+H]⁺; t_R= 4.30 min (Sistema 1).

Ejemplo 43: (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



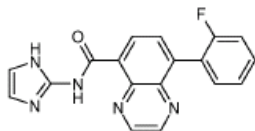
- 25 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-ilamina (preparado como se describe en el Ejemplo 39 pero utilizando morfolino en la Etapa 39.2), y se agita la mezcla de reacción durante 18 h a temperatura ambiente. El producto crudo se purifica mediante trituración con Et₂O. Compuesto del título: ESI-MS: 553.9 /556.1 [M+H]⁺; t_R= 4.30 min (Sistema 1).

Ejemplo 44: [4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-amida de ácido 8-(2-Fluoro-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



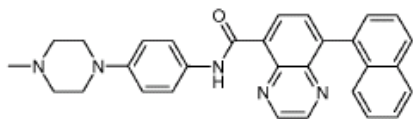
5 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero se agita la mezcla de reacción durante la noche y utilizando 4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamina (Etapa 5.1) y ácido 8-(2-fluoro-fenil)-quinoxalina-5- carboxílico. El último compuesto se prepara como se describe en las Etapas 1.2 - 1.7 pero utilizando ácido 2-fluorofenil borónico en la Etapa 1.4. Compuesto del título: ESI-MS: 431.0 [M+H]⁺; t_R= 3.93 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.29 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 96:3:1).

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



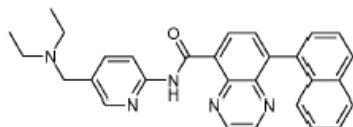
10 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 14 pero utilizando ácido 8-(2-fluorofenil)- quinoxalina-5- carboxílico (Ejemplo 44) en la Etapa 14.1. Compuesto del título: ESI-MS: 334.0 [M+H]⁺; t_R= 3.39 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.54 (DCM/MeOH, 9:1).

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



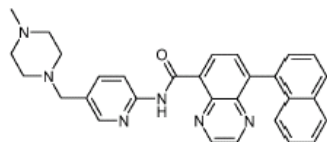
15 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero se agita la mezcla de reacción durante la noche y utilizando 4-(4-metilpiperazin-1-il)-anilina (WO2006000420) y ácido 8-naftalen-1-il-quinoxalina-5- carboxílico. El último compuesto se sintetiza como se describe en las Etapas 1.2-1.7 pero utilizando ácido 1-naftil borónico en la Etapa 1.4. Compuesto del título: ESI-MS: 474.0 [M+H]⁺; t_R= 4.34 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.45 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

Ejemplo 47: 5-dietilaminometil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-Naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico



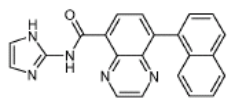
20 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero se agita la mezcla de reacción durante la noche y utilizando 5-dietilaminometil-piridin-2-ilamina (Ejemplo 27) y ácido 8-naftalen-1-il-quinoxalina- 5- carboxílico (Ejemplo 46). Compuesto del título: ESI-MS: 462.0 [M+H]⁺; t_R= 4.35 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.72 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 91:8:1).

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



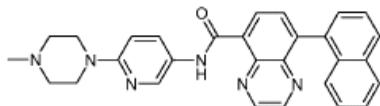
25 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero se agita la mezcla de reacción durante 72 h a temperatura ambiente y utilizando 3 equivalentes de clorhidrato de 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (Ejemplo 31), TBTU (2.4 equiv.) y ácido 8-Naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico (Ejemplo 46). Compuesto del título: ESI-MS: 489.1 [M+H]⁺; t_R= 3.73 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.08 (DCM/MeOH, 9:1).

30 **Ejemplo 49:** (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-Naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico



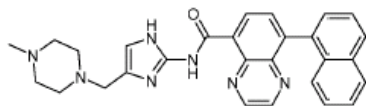
El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando ácido 8-naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico (Ejemplo 46). Compuesto del título: ESI-MS: 366.1 [M+H]⁺; t_R= 3.88 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.43 (DCM/MeOH, 9:1).

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



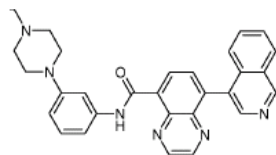
10 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero se agita la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente y utilizando 6-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (preparado como se describe en el Ejemplo 33 pero utilizando N-metil-piperazina en la Etapa 33.2) y ácido 8-Naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico (Ejemplo 46). Compuesto del título: ESI-MS: 475.0 [M+H]⁺; t_R= 3.76 min (Sistema 1).

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



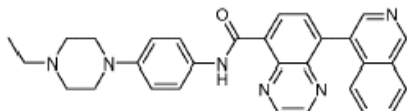
15 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando ácido 8-naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico (Ejemplo 46) en la Etapa 14.1, níquel Raney y MeOH/THF (1:1) en lugar de paladio sobre carbono y MeOH en la Etapa 14.2 y 1-metil-4-(2-nitro-1 H-imidazol-4-ilmetil)-piperazina (Etapa 20.1) en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3. Compuesto del título: ESI-MS: 478.1 [M+H]⁺; t_R= 3.36 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.15 (DCM/Me-OH, 9:1).

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



20 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 3-(4-etilpiperazin-1-il)-anilina (Etapa 2.1) y ácido 8-Isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico. El último compuesto se sintetiza como se describe en las Etapas 1.2-1.7 pero utilizando ácido 4-isoquinolina borónico en la Etapa 1.4. Compuesto del título: ESI-MS: 489.2 [M+H]⁺; t_R= 11.28 min (Sistema 2).

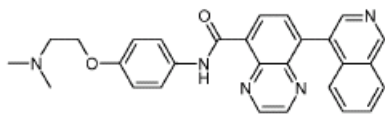
Ejemplo 53: [4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-Isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico



25 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 4-(4-etilpiperazin-1-il)-anilina (Etapa 1.9) y ácido 8-Isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico (Ejemplo 52). Compuesto del título: ESI-MS: 489.1 [M+H]⁺; t_R= 10.58 min (Sistema 2).

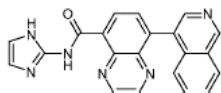
Ejemplo 54: [4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-amida de ácido 8-Isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico

30



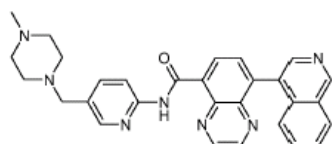
El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 4-(2-dimetilamino- etoxi)-fenilamina (Etapa 5.1) y ácido 8-isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico (Ejemplo 52). Compuesto del título: ESI-MS: 464.1 $[M+H]^+$; t_R = 8.23 min (Sistema 2).

5 **Ejemplo 55:** (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-Isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico



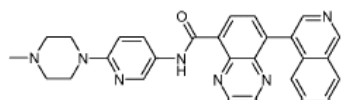
El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando ácido 8-isoquinolin- 4-il-quinoxalina-5- carboxílico (Ejemplo 52) en la Etapa 14.1. Compuesto del título: ESI-MS: 367.0 $[M+H]^+$; TLC: R_f = 0.17 (DCM/MeOH, 95:5).

10 **Ejemplo 56:** [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-Isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico



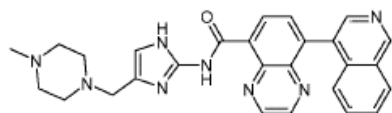
15 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero se agita la mezcla de reacción durante 17 h a temperatura ambiente, utilizando 2 equivalentes de clorhidrato de 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (Ejemplo 31), TBTU (2 equiv.) y ácido 8-Isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico (Ejemplo 52). Compuesto del título: ESI-MS: 490.0 $[M+H]^+$; t_R = 2.21 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.17 (DCM/MeOH, 9:1).

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



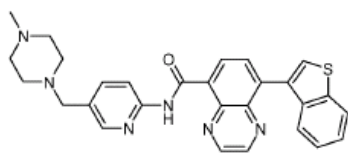
20 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero se agita la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente y utilizando 6-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (preparado como se describe en el Ejemplo 33 pero utilizando N-metil-piperazina en la Etapa 33.2) y ácido 8-Isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico (Ejemplo 52). Compuesto del título: ESI-MS: 476.1 $[M+H]^+$; t_R = 1.98 min (Sistema 1).

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



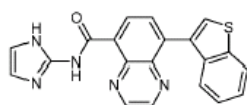
25 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando 1-metil- 4-(2-nitro-1 H-imidazol-4-ilmetil)-piperazina (Etapa 20.1) en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3, níquel Raney y MeOH/THF (1:1) en lugar de paladio sobre carbono y MeOH en la Etapa 14.2, y ácido 8-Isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico (Ejemplo 52) en la Etapa 14.1. Compuesto del título: ESI-MS: 479.0 $[M+H]^+$; TLC: R_f = 0.16 (DCM/MeOH, 9:1).

30 **Ejemplo 59:** [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2- il]-amida de ácido 8-Benzo[b]tiofen-3-il-quinoxalina-5-carboxílico



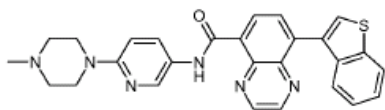
- 5 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y utilizando 2 equivalentes de clorhidrato de 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (Ejemplo 31), TBTU (2 equiv.) y ácido 8-Benzo[b]tiofen-3-il-quinoxalina-5-carboxílico. El ácido carboxílico se sintetiza como se describe en las Etapas 1.2-1.7 pero utilizando ácido benzotiofeno-3- borónico en la Etapa 1.4. Compuesto del título: ESI-MS: 494.9 $[M+H]^+$; t_R = 3.77 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.17 (DCM/MeOH, 9:1).

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

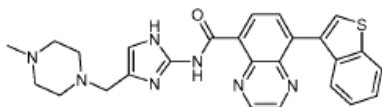


- 10 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando ácido 8-benzo[b]tiofen-3-il-quinoxalina-5- carboxílico (Ejemplo 59) en la Etapa 14.1. Compuesto del título: ESI-MS: 372.0 $[M+H]^+$; t_R = 3.88 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.57 (DCM/MeOH, 9:1).

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

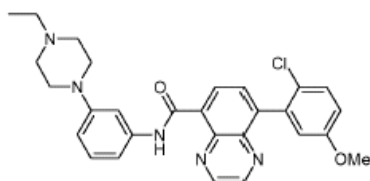


- 15 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero se agita la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente, utilizando 6-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (preparado como se describe en el Ejemplo 33 pero utilizando N-metil-piperazina en la Etapa 33.2) y ácido 8-Benzo[b]tiofen-3-il-quinoxalina-5-carboxílico (Ejemplo 59). Compuesto del título: ESI-MS: 481.0 $[M+H]^+$; t_R = 3.81 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.40 (DCM/MeOH, 9:1).
- 20 **Ejemplo 62:** [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2- il]-amida de ácido 8-Benzo[b]tiofen-3-il-quinoxalina-5-carboxílico



- 25 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero se agita la mezcla de reacción durante 20 h a 65° C, utilizando 1-metil-4-(2-nitro-1 H-imidazol-4-ilmetil)-piperazina (Etapa 20.1) en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3, níquel Raney y MeOH/THF (1:1) en lugar de paladio sobre carbono y MeOH en la Etapa 14.2, y ácido 8-Benzo[b]tiofen-3-il-quinoxalina-5-carboxílico (Ejemplo 59) en la Etapa 14.1. Compuesto del título: ESI-MS: 484.0 $[M+H]^+$; t_R = 3.36 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.10 (DCM/MeOH, 9:1).

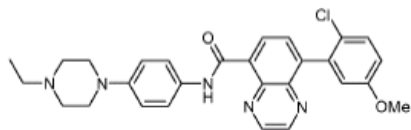
Ejemplo 63: [3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



- 30 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 3-(4-

etilpiperazin-1-il)-anilina (Etapa 2.1) y ácido 8-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico. El último compuesto se sintetiza como se describe en las Etapas 1.2-1.7 pero utilizando ácido 2-cloro-4-metoxifenil borónico en la Etapa 1.4. Compuesto del título: ESI-MS: 502.1 [M]⁺; t_R= 3.57 min (Sistema 3).

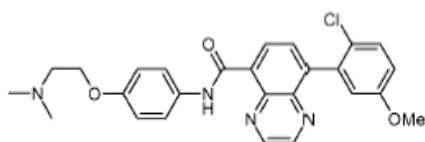
Ejemplo 64: [4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



5

El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 4-(4-etilpiperazin-1-il)-anilina (Etapa 1.9) y ácido 8-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Ejemplo 63). Compuesto del título: ESI-MS: 502.1 [M]⁺; t_R= 3.50 min (Sistema 3).

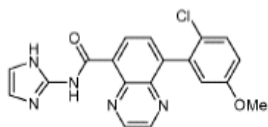
Ejemplo 65: [4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-amida de ácido 8-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



10

El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamina (Etapa 5.1) y ácido 8-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Ejemplo 63). Compuesto del título: ESI-MS: 476.9 [M]⁺; t_R= 3.43 min (Sistema 3).

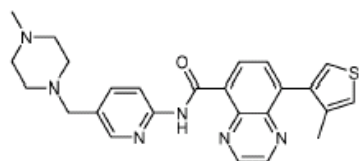
Ejemplo 66: (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



15

El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando ácido 8-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Ejemplo 63) en la Etapa 14.1. Compuesto del título: ESI-MS: 380.0 [M+H]⁺; t_R= 3.61 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.36 (DCM/MeOH, 95:5).

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

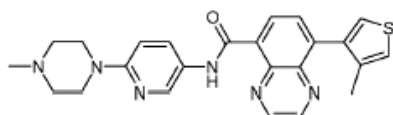


20

El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, utilizando 2 equivalentes de clorhidrato de 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (Ejemplo 31), TBTU (2 equiv.) y ácido 8-(4-Metil-tiofen-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico. El ácido carboxílico se sintetiza como se describe en las Etapas 1.2-1.7 pero utilizando ácido 4-metil-3-tiofeno borónico en la Etapa 1.4. Compuesto del título: ESI-MS: 459.1 [M+H]⁺; t_R= 3.41 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.25 (DCM/MeOH, 9:1).

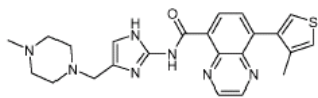
25

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



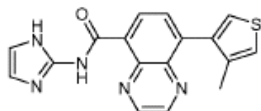
El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero se agita la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente, utilizando 6-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (preparado como se describe en el Ejemplo 33 pero utilizando N-metil-piperazina en la Etapa 33.2) y ácido 8-(4-Metil-tiofen-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico (Ejemplo 67). Compuesto del título: ESI-MS: 445.0 [M+H]⁺; t_R= 3.42 min (Sistema 1).

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



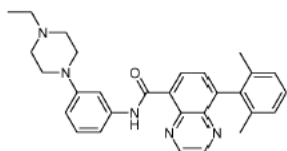
- 10 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero se agita la mezcla de reacción durante 16 h a 60° C, utilizando 1-metil-4-(2-nitro-1 H-imidazol-4-ilmetil)-piperazina (Etapa 20.1) en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3, níquel Raney y MeOH/THF (1:1) en lugar de paladio sobre carbono y MeOH en la Etapa 14.2, y ácido 8-(4-Metil-tiofen-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico (Ejemplo 67) en la Etapa 14.1. Compuesto del título: ESI-MS: 448.0 [M+H]⁺; t_R= 3.00 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.14 (DCM/MeOH, 9:1).

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



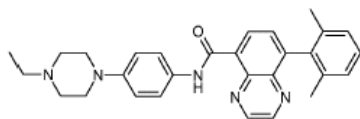
- 15 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando ácido 8-(4-metil-tiofen-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico (Ejemplo 67) en la Etapa 14.1. Compuesto del título: ESI-MS: 336.1 [M+H]⁺; t_R= 3.47 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.66 (DCM/MeOH, 9:1).

Ejemplo 71: [3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



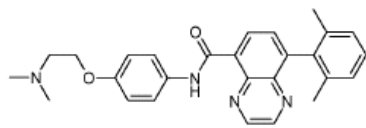
- 20 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 3-(4-etilpiperazin- 1-il)-anilina (Etapa 2.1) y ácido 8-(2,6-Dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico. El ácido carboxílico se sintetiza como se describe en las Etapas 1.2-1.7 pero utilizando ácido 2,6-dimetilfenil borónico y Pd(PPh₃)₄ en la Etapa 1.4. Compuesto del título: ESI-MS: 466.2 [M+H]⁺; t_R= 3.74 min (Sistema 3).

Ejemplo 72: [4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



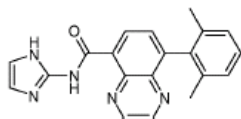
- 25 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 4-(4-etilpiperazin- 1-il)-anilina (Etapa 1.9) y ácido 8-(2,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Ejemplo 71). Compuesto del título: ESI-MS: 466.2 [M+H]⁺; t_R= 3.67 min (Sistema 3).

Ejemplo 73: [4-(2-dimetil-amino-etoxi)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



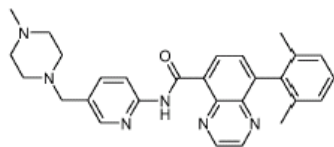
El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamina (Etapa 5.1) y ácido 8-(2,6-Dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Ejemplo 71). Compuesto del título: ESI-MS: 441.1 $[M+H]^+$; t_R = 3.52 min (Sistema 3).

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



El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando ácido 8-(2,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Ejemplo 71) en la Etapa 14.1. Compuesto del título: ESI-MS: 344.1 $[M+H]^+$; t_R = 3.62 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.50 (DCM/MeOH, 95:5).

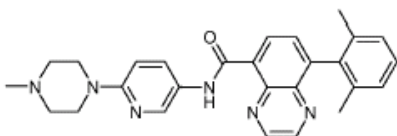
10 **Ejemplo 75:** [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero se agita la mezcla de reacción durante 2 días a temperatura ambiente, utilizando 2 equivalentes de clorhidrato de 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (Ejemplo 31), TBTU (2 equiv.) y ácido 8-(2,6-Dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Ejemplo 71). Compuesto del título: ESI-MS: 467.1 $[M+H]^+$; t_R = 3.55 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.15 (DCM/MeOH, 9:1).

15

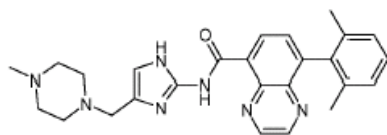
Ejemplo 76: [6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero se agita la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente, utilizando 6-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (preparado como se describe en el Ejemplo 33 pero utilizando N-metil-piperazina en la Etapa 33.2) y ácido 8-(2,6-Dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Ejemplo 71). Compuesto del título: ESI-MS: 453.1 $[M+H]^+$; t_R = 3.55 min (Sistema 1).

20

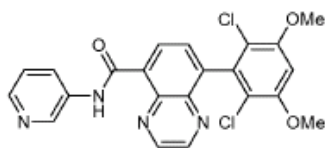
Ejemplo 77: [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero se agita la mezcla de reacción a 60° C durante la noche, utilizando 1-metil-4-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperazina (Etapa 20.1) en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3 y ácido 8-(2,6-Dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Ejemplo 71), y utilizando níquel Raney y MeOH/THF (1:1) en lugar de paladio sobre carbono y MeOH en la Etapa 14.2. Compuesto del título: ESI-MS: 456.1 $[M+H]^+$; t_R = 3.18 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.15 (DCM/MeOH, 9:1).

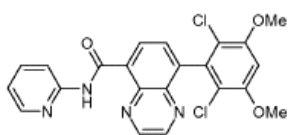
25

Ejemplo 78: piridin-3-ilamida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



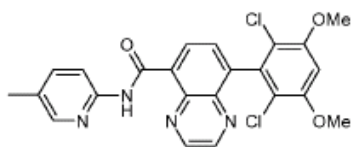
5 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 3-aminopiridina y se agita la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 455.0 / 456.9 $[M+H]^+$; t_R = 3.76 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.35 (DCM/MeOH/NH₃ ac, 96:3:1).

Ejemplo 79: piridin-2-ilamida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



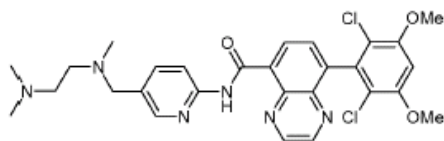
10 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 2-aminopiridina (2 equiv.), TBTU (4 equiv.) y se agita la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 455.0/456.9 $[M+H]^+$; t_R = 4.47 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.61 (DCM/MeOH/NH₃ ac, 96:3:1).

Ejemplo 80: (5-metil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



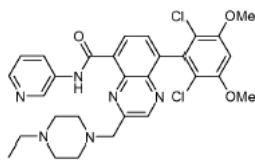
15 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 2-amino-5-metilpiridina (2 equiv.), TBTU (4 equiv.) y se agita la mezcla de reacción durante 4 días a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 469.0 / 470.9 $[M+H]^+$; t_R = 4.48 min (Sistema 1).

Ejemplo 81: (5-[[2-(dimetilamino-etil)-metilamino]-metil]-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



20 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando N-(6-aminopiridin-3-ilmetil)-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (preparado como se describe en el Ejemplo 26 pero utilizando N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina en la Etapa 26.2) y se agita la mezcla de reacción durante 4 días a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 569.0 / 571.2 $[M+H]^+$; t_R = 3.44 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.19 (DCM/MeOH/NH₃ ac, 94:5:1).

25 **Ejemplo 82:** piridin-3-ilamida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carboxílico



El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 3-aminopiridina, ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 82.1) y se agita la mezcla de reacción durante 12 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 581.0 / 583.2 [M+H]⁺; t_R = 3.24 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.38 (DCM/MeOH, 9:1).

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

Una solución de KOH (0.818 g, 14.6 mmol, 10 equiv.) en H₂O (20 mL) se agrega a 710 mg (1.46 equiv.) de una mezcla de 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carbonitrilo y 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carbonitrilo (Etapa 82.2) (710 mg, 1.46 mmol) en etilenglicol (20 mL). La mezcla de reacción se agita a 150° C durante 3 h, se deja enfriar a temperatura ambiente y se lava con EtOAc (2 x 100 mL). La capa acuosa se acidifica a pH 3-4 mediante la adición de 1 N HCl. La suspensión resultante se filtra. El filtrado contiene ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 83.1). El residuo en el filtro se tritura en 1 N HCl (3 mL) y se filtra. El filtrado se basifica a pH 5 y se extrae con DCM (2 x 100 mL). La capa orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra para proporcionar 190 mg del compuesto del título como un sólido blanco: ES-MS: 505.0/506.6 [M+H]⁺; t_R = 3.46 min (Sistema 1).

Etapa 82.2: 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carbonitrilo y 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carbonitrilo

Se agrega N-Etilpiperazina (0.308 mL, 2.43 mmol, 1.1 equiv.) a una mezcla de 3-bromometil-8-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrilo y 2-bromometil-8-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrilo (Etapa 82.3) (1 g, 2.21 mmol) y Cs₂CO₃ (3.52 g, 20 mmol, 1.5 equiv.) en DMF (50 mL). La mezcla de reacción se agita durante 10 min a temperatura ambiente, se apaga mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (150 mL) y se extrae con EtOAc (2 x 300 mL). La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (150 mL), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 1:0 → 95:5) para proporcionar 0.71 g de una mezcla de 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carbonitrilo y 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carbonitrilo

Etapa 82.3: 3-Bromometil-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrilo y 2-bromometil-8-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrilo

Una mezcla de 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-metil-quinoxalina-5-carbonitrilo y 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-quinoxalina-5-carbonitrilo (Etapa 82.4) (4.93 g, 13.2 mmol) y NBS (3.52 g, 20 mmol, 1.5 equiv.) en DMF (100 mL) se agita a 80° C durante 3 h. Se agrega NBS adicional (2.35 g, 1 equiv.) y la mezcla de reacción se agita a 100° durante 2 h, se deja enfriar a temperatura ambiente, se apaga mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (250 mL) y se extrae con EtOAc (2 x 300 mL). La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (150 mL), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 9:1 → 7:3) para proporcionar 2.37g de una mezcla de 3-bromometil-8-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-quinoxalina-5-carbonitrilo y 2-bromometil-8-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrilo.

Etapa 82.4: 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-metil-quinoxalina-5-carbonitrilo y 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-quinoxalina-5-carbonitrilo

Se agrega en forma de gotas cloruro de sulfúrico (2.14 mL, 26.6 mmol, 1.8 equiv.) a una suspensión fría (5° C) de 8-(3,5-dimetoxi-fenil)-3-metil-quinoxalina-5-carbonitrilo y 8-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-quinoxalina-5-carbonitrilo (Etapa 82.5) (4.51 g, 14.8 mmol) en CH₃CN (80 mL). La mezcla de reacción se agita a 5° C durante 10 min, se apaga mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (250 mL) y se extrae con EtOAc (2 x 300 mL). La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (150 mL), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 9:1 → 2:3) para proporcionar 4.93 g de una mezcla de 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-metil-quinoxalina-5-carbonitrilo y 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-quinoxalina-5-carbonitrilo.

Etapa 82.5: 8-(3,5-Dimetoxi-fenil)-3-metil-quinoxalina-5-carbonitrilo y 8-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-quinoxalina-5-

carbonitrilo

Una mezcla de 8-bromo-5-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-quinoxalina y 5-bromo-8-(3,5-dimetoxi-fenil)- 2-metil-quinoxalina (Etapa 82.6) (6.07 g, 16.9 mmol) y CuCN (1.98 g, 22 mmol, 1.3 equiv.) en NMP (50 mL) se agita durante 5 h a 160° C, bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se apaga mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (250 mL) y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 100 mL), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 9:1 → 2:3) para proporcionar 4.51 g de una mezcla de 8-(3,5-dimetoxifenil)- 3-metil-quinoxalina-5-carbonitrilo y 8-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-quinoxalina-5-carbonitrilo.

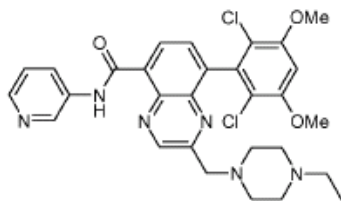
10 Etapa 82.6: 8-Bromo-5-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-quinoxalina y 5-bromo-8-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-metilquinoxalina

15 Una mezcla de ácido 3,5-dimetoxifenil borónico (Etapa 1.8) (4 g, 22 mmol) en EtOH (125 mL) se agrega en forma de gotas a una mezcla de 5,8-dibromo-2-metil-quinoxalina (Etapa 82.7) (13.2 g, 43.8 mmol, 2 equiv.), PdCl₂ (dppf) (483 mg, 0.66 mmol, 0.03 equiv.), Na₂CO₃ (solución 2 M en H₂O, 44 mL, 88 mmol, 4 equiv.) en tolueno (250 mL) a 105° C, bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita a 105 ° C durante 4.5 h, se deja enfriar a temperatura ambiente, se apaga mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 1:0 → 85:15) para proporcionar 6.07 g de una mezcla de 8-bromo-5-(3,5-dimetoxi-fenil)- 2-metil-quinoxalina y 5-bromo-8-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-metil-quinoxalina.

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

25 Se agrega 40% de solución acuosa de metilglioxal (6.7 M, 6.3 mL, 112 mmol, 1.48 equiv.) a una suspensión de 3,6-dibromo-benceno-1,2-diamina (Etapa 1.6) (20 g, 75.5 mmol) en EtOH (400 mL). La mezcla de reacción se agita durante 2 h a temperatura ambiente y durante 0.5 h hasta reflujo, se deja enfriar y se filtra para proporcionar 7.66 g del compuesto del título. El filtrado se concentra y el residuo se tritura en EtOAc y se filtra. El filtrado se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 1:0 → 9:1) para proporcionar 2.15 g adicionales del compuesto del título. Compuesto del título: ESI-MS: 300.9 / 302.9 / 304.9 [M+H]⁺; t_R = 4.81 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.90 (Hex/EtOAc, 1:1).

Ejemplo 83: piridin- 3-ilamida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carboxílico

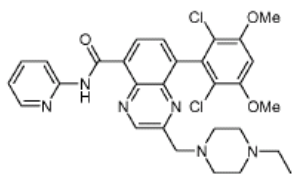


30 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 3-aminopiridina, ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 83.1) y se agita la mezcla de reacción durante 2 días a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 581.0 / 583.2 [M+H]⁺; t_R = 3.04 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.33 (DCM/MeOH, 9:1).

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

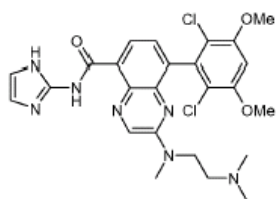
40 Una solución de KOH (0.818 g, 14.6 mmol, 10 equiv.) en H₂O (20 mL) se agrega a 710 mg (1.46 equiv.) de la mezcla de quinoxalina-5-carbonitrilos (Etapa 82.2) en etilenglicol (20 mL). La mezcla de reacción se agita a 150° C durante 3 h, se deja enfriar a temperatura ambiente y se lava con EtOAc (2 x 100 mL). La capa acuosa se acidifica a pH 3-4 mediante la adición de 1 N HCl. La suspensión resultante se filtra. El filtrado se extrae con DCM (2 x 100 mL). La capa orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se tritura en 1 N HCl (3 mL) y se filtra. El filtrado se basifica a pH 5 y se extrae con DCM (2 x 100 mL). La capa orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra para proporcionar 121 mg del compuesto del título como un sólido blanco: ES-MS: 505.0 /506.6 [M+H]⁺; t_R = 3.45 min (Sistema 1).

45 **Ejemplo 84:** piridin- 2-ilamida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carboxílico



- 5 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 2-aminopiridina, ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 83.1) y se agita la mezcla de reacción durante 2 días a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 581.0 / 583.2 $[M+H]^+$; t_R = 3.62 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.45 (DCM/MeOH, 9:1).

Ejemplo 85: (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-quinoxalinEa-5-carboxílico



- 10 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando ácido 8-(2,6- dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-quinoxalina-5- carboxílico (Etapa 85.1) en la Etapa 14.1. Compuesto del título: ESI-MS: 544.0 / 545.9 $[M+H]^+$; t_R = 3.13 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.21 (DCM/MeOH/NH₃ ac, 91:8:1).

Etapa 85.1: ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-quinoxalina-5-carboxílico

- 15 Una solución de KOH (268 mg, 4.79 mmol, 10 equiv.) en H₂O (2 mL) se agrega a 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)- 2- [(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-quinoxalina-5-carbonitrilo (Etapa 85.2) (220 mg, 0.48 mmol) en etilenglicol (2 mL). La mezcla de reacción se agita a 150° C durante 48 h, se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con Et₂O/ H₂O, y se extrae con Et₂O. La fase acuosa se acidifica a pH 5 mediante la adición de 6 N HCl. La filtración por vacío de la suspensión resultante proporciona 450 mg del compuesto del título como un sólido amarillo impuro, que se utiliza sin purificación adicional: ESI-MS: 479.0/480.9 $[M+H]^+$; t_R = 3.75 min (Sistema 1).

- 20 Etapa 85.2: 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-quinoxalina-5-carbonitrilo

- 25 Una mezcla de 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-quinoxalina-5- carbonitrilo (Etapa 85.3) (210 mg, 0.53 mmol) y N,N,N'-tri-etil-etileno diamina (0.14 mL, 1.07 mmol, 2 equiv.) en NMP (2 mL) se agita a 120° C durante 5 min, se deja enfriar, se diluye con EtOAc/H₂O y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se tritura en Et₂O para proporcionar 225 mg del compuesto del título como un sólido amarillo: ESI-MS: 460.1 / 461.9 $[M+H]^+$; t_R = 3.97 min (Sistema 1).

Etapa 85.3: 2-Cloro-8-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrilo

- 30 Se agrega en forma de gotas cloruro de sulfurilo (0.08 mL, 0.98 mmol, 2 equiv.) a una suspensión fría (5° C) de 2-cloro- 8-(3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrilo (Etapa 85.4) (160 mg, 0.49 mmol) en CH₃CN (3 mL). La mezcla de reacción se agita a 5° C durante 10 min, se apaga mediante la adición de H₂O, y se concentra. El residuo se toma en DCM, se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. La trituración del residuo en Et₂O proporciona 163 mg del compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 394.0 / 395.6 / 396.3 $[M+H]^+$; t_R = 5.13 min (Sistema 1).

Etapa 85.4: 2-Cloro-8-(3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrilo

- 35 Una mezcla de 8-(3,5-dimetoxi-fenil)-2-hidroxi-quinoxalina-5-carbonitrilo (Etapa 85.5) (100 mg, 0.33 mmol) y POCl₃ (1 mL) se agita a 120 ° C durante 3 h, se deja enfriar a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se diluye con solución acuosa saturada de DCM/NaHCO₃ y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 7:3) para proporcionar 90 mg del compuesto del título como un sólido amarillo: ES-MS:

326.1 [M+H]⁺; t_R= 5.02 min (Sistema 1); R_f = 0.34 (Hex/EtOAc, 7:3).

Etapa 85.5: 8-(3,5-Dimetoxi-fenil)-2-hidroxi-quinoxalina-5-carbonitrilo

5 Una mezcla de 5-bromo-8-(3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalin-2-ol y 8-bromo-5-(3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalin-2-ol (Etapa 85.6) (609 mg, 1.7 mmol) (Etapa 1.4) y CuCN (183 mg, 2.0 mmol, 1.2 equiv.) en NMP (5 mL) se agita a 180 ° C durante 2 h. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc/10% de solución acuosa de etilendiamina (25 mL) y se extrae con EtOAc. La fase acuosa se acidifica a pH 5 y se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con H₂O y solución salina, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 7:3) para proporcionar 103 mg del compuesto del título como un sólido amarillo: ES-MS: 308.1 [M+H]⁺; t_R= 4.05 min (Sistema 1); R_f = 0.35 (Hex/EtOAc, 7:3).

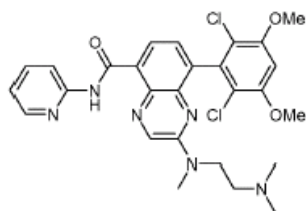
Etapa 85.6: 5-Bromo-8-(3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalin-2-ol y 8-bromo-5-(3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalin-2-ol

15 Una mezcla de 4-bromo-3',5'-dimetoxi-bifenil-2,3-diamina (Etapa 85.7) (1 g, 3.1 mmol) y monohidrato de ácido glioxilita (313 mg, 3.4 mmol, 1.1 equiv.) en EtOH (20 mL) se agita hasta reflujo durante 15 min, se deja enfriar a temperatura ambiente. El sólido amarillo resultante se recolecta mediante filtración por vacío para proporcionar 397 mg de la mezcla del título. El filtrado se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 1:1) para proporcionar 225 mg adicionales de la mezcla del título.

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

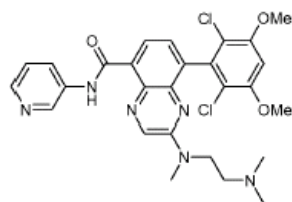
20 Una mezcla de ácido 3,5-dimetoxifenil borónico (15.1 g, 82.7 mmol, 1.1 equiv.) (Etapa 1.8) en EtOH (50 mL) se agrega en forma de gotas a una mezcla de 3,6-dibromo-benceno-1,2-diamina (20 g, 75.2 mmol) (Etapa 1.6), PdCl₂ (dppf) (6.1 g, 7.5 mmol, 0.1 equiv.), Na₂CO₃ (solución 2 M en H₂O, 150 mL, 300.8 mmol, 4 equiv.) en tolueno (300 mL) a 105° C, bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita a 105 ° C durante 3 h, se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc y H₂O y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM) seguido por trituración en EtOH para proporcionar 9.2 g del compuesto del título como un sólido blanco: ES-MS: 323.0 /325.0 [M+H]⁺; t_R= 4.43 min (Sistema 1); R_f = 0.15 (DCM).

Ejemplo 86: piridin-2-ilamida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-quinoxalina-5-carboxílico



30 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando ácido 8-(2,6-dicloro- 3,5-dimetoxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-quinoxalina-5- carboxílico (Etapa 85.1) y 2-aminopiridina. Compuesto del título: ESI-MS: 555.0 / 557.2 [M+H]⁺; t_R= 3.61 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.42 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

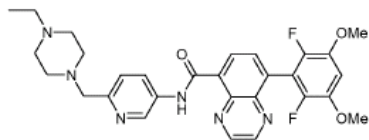
Ejemplo 87: piridin-3-ilamida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-quinoxalina-5-carboxílico



35 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando ácido 8-(2,6-dicloro- 3,5-dimetoxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-quinoxalina-5- carboxílico (Etapa 85.1) y 3-aminopiridina. Compuesto del título: ESI-MS: 555.0 / 557.2 [M+H]⁺; t_R= 3.16 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.20

(DCM/MeOH/NH₃ ac, 94:5:1).

Ejemplo 88: [6-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



- 5 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 88.1), 6-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamina (preparado como se describe en el Ejemplo 39 pero utilizando N-etil-piperazina en la Etapa 39.2), y se agita la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃ ac, 94:5:1). Compuesto del título: ESI-MS: 549.1 [M+H]⁺; t_R= 3.22 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.13 (DCM/MeOH/NH₃ ac, 94:5:1).
- 10

Etapa 88.1: ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

- Una solución de KOH (2.4 g, 42.8 mmol, 10 equiv.) en H₂O (10 mL) se agrega a 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-quinoxalina-5-carbonitrilo (Etapa 88.2) (1.4 g mg, 4.3 mmol) en etilenglicol (20 mL). La mezcla de reacción se agita a 150° C durante 4 h, se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con Et₂O/ H₂O, y se extrae con Et₂O. La fase acuosa se acidifica a pH 5 mediante la adición de 6 N HCl. La filtración por vacío de la suspensión resultante proporciona 1.47 g del compuesto del título como un sólido marrón, que se utiliza sin purificación adicional: ESI-MS: 347.1 [M+H]⁺; t_R= 4.22 min (Sistema 1).
- 15

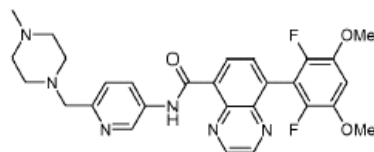
Etapa 88.2: 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrilo

- Una mezcla de 5-bromo-8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina (Etapa 88.3) (1.1 g, 2.9 mmol) (Etapa 88.3) y CuCN (312 mg, 3.4 mmol, 1.2 equiv.) en NMP (10 mL) se agita durante 4 h a 150° C, bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con DCM/ (10% de solución acuosa de etilendiamina) (100 mL) y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se tritura en EtOAc para proporcionar 702 mg del compuesto del título como un sólido beige: ESI-MS: 328.1 [M+H]⁺; t_R= 4.48 min (Sistema 1).
- 20

Etapa 88.3: 5-Bromo-8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina

- Se agrega en forma de porciones SelectFluor (20.5 g, 58 mmol, 2 equiv.) a una solución de 5-bromo-8-(3,5-dimetoxifenil)- quinoxalina (Etapa 1.4) (10 g, 29 mmol) en CH₃CN (300 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 0.5 h, se apaga mediante la adición de H₂O y se concentra para retirar CH₃CN. La mezcla resultante se diluye con EtOAc/H₂O y se filtra para proporcionar un sólido blanco (tanda 1). El filtrado se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra para proporcionar la tanda 2. Las dos tandas se combinan y se purifican mediante gel de sílice MPLC (Hex/EtOAc, 7:3) para proporcionar una muestra de 5-bromo-8-(2-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina (Etapa 94.3) y una muestra del compuesto del título que se purifica adicionalmente mediante trituración en EtOAc para proporcionar 2.28 g de un sólido blanco. Compuesto del título: ESI-MS: 381.0/382.9 [M+H]⁺; t_R= 4.92 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.26 (Hex/EtOAc, 7:3).
- 30
- 35

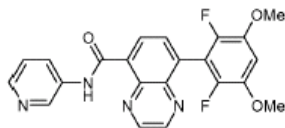
Ejemplo 89: [6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



- 40 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 88.1), 6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamina (Etapa 39.1), y se agita la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃ ac, 94:5:1) seguido por trituración en

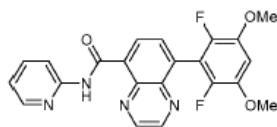
Et₂O. Compuesto del título: ESI-MS: 535.1 [M+H]⁺; t_R= 3.15 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.13 (DCM/MeOH/NH₃ ac, 94:5:1).

Ejemplo 90: piridin-3-ilamida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



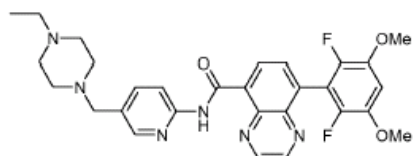
- 5 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando ácido 8-(2,6-difluoro- 3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5- carboxílico (Etapa 88.1), 3-aminopiridina, y se agita la mezcla de reacción durante 72 h a temperatura ambiente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃ ac, 96:3:1) seguido por trituración en Et₂O. Compuesto del título: ESI-MS: 423.1 [M+H]⁺; t_R= 3.53 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.56 (DCM/MeOH/NH₃ ac, 96:3:1).

10 **Ejemplo 91:** piridin-2-ilamida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



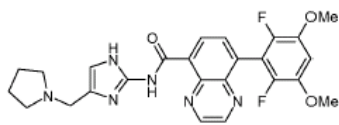
- 15 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando ácido 8-(2,6-difluoro- 3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5- carboxílico (Etapa 88.1), 2-aminopiridina, y se agita la mezcla de reacción durante 72 h a temperatura ambiente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃ ac, 96:3:1), seguido por trituración en Et₂O en una segunda cromatografía de columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 1:4) y una trituración adicional en Et₂O. Compuesto del título: ESI-MS: 423.1 [M+H]⁺; t_R= 4.21 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.19 (Hex/EtOAc, 1:4).

Ejemplo 92: [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



- 20 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando ácido 8-(2,6-difluoro- 3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5- carboxílico (Etapa 88.1), 5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (Etapa 26.1), y se agita la mezcla de reacción durante 48 h a temperatura ambiente y durante 5 h a 50° C después de la adición de 1.2 equivalentes adicionales de TBTU. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃ ac, 94:5:1). Compuesto del título: ESIMS: 549.1 [M+H]⁺; t_R= 3.39 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.24 (DCM/MeOH/NH₃ ac, 94:5:1).

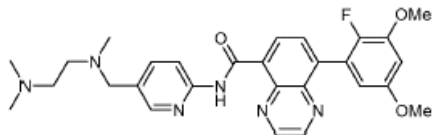
Ejemplo 93: (4-pirrolidin-1-ilmetil-1H-imidazol- 2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



- 30 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero se agita la mezcla de reacción durante 6 h a 65° C y utilizando ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 88.1). Se utiliza 2-Nitro-4-pirrolidin-1-ilmetil-1 H-imidazol (Etapa 19.1) en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3, y níquel Raney y MeOH/THF (1:1) en lugar de paladio sobre carbono y MeOH en la Etapa 14.2. Compuesto del

título: ESI-MS: 495.0 [M+H]⁺; t_R= 3.28 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.08 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

Ejemplo 94: (5-[[[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil]-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-Fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



- 5 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando ácido 8-(2-fluoro-3,5- dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5- carboxílico (Etapa 94.1), N-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (preparado como se describe en el Ejemplo 26 pero utilizando N,N,N'-trimetil-etano-1,2-diamina en la Etapa 26.2) y se agita la mezcla de reacción durante 18 h a temperatura ambiente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/Me- OH/NH₃ ac, 94:5:1). Compuesto del título: ESI-MS: 519.2 [M+H]⁺; t_R= 3.26 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.13 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

Etapa 94.1: ácido 8-(2-Fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

- Una solución de KOH (2.95 g, 52.7 mmol, 10 equiv.) en H₂O (20 mL) se agrega a 8-(2-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-quinoxalina-5-carbonitrilo (Etapa 94.2) (1.63 g mg, 5.3 mmol) en etilenglicol (20 mL). La mezcla de reacción se agita a 150° C durante 5 h, se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con Et₂O/ H₂O, y se extrae con Et₂O. La fase acuosa se acidifica a pH 3 mediante la adición de HCl. El sólido amarillo resultante se recolecta mediante filtración por vacío para proporcionar 1.71 g del compuesto del título: ESI-MS: 329.1 [M+H]⁺; t_R= 4.18 min (Sistema 1).

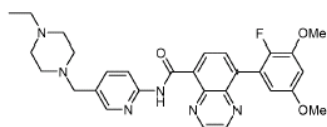
Etapa 94.2: 8-(2-Fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrilo

- Una mezcla de 5-bromo-8-(2-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina (Etapa 94.3) (3.09 g, 8.5 mmol) y CuCN (918 mg, 10.2 mmol, 1.2 equiv.) en NMP (30 mL) se agita durante 6.5 h a 160° C, bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con DCM/ (10% de solución acuosa de etilendiamina) (200 mL, v/v 1:1), se filtra a través de celita y el filtrado se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se tritura en DCM para proporcionar 1.63 g del compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 310.1 [M+H]⁺; t_R= 4.41 min (Sistema 1).

Etapa 94.3: 5-Bromo-8-(2-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina

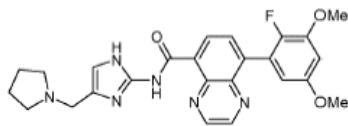
- 25 Se agrega en forma de porciones SelectFluor (20.5 g, 58 mmol, 2 equiv.) a una solución de 5-bromo-8-(3,5-dimetoxifenil)- quinoxalina (Etapa 1.4) (10 g, 29 mmol) en CH₃CN (300 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 0.5 h, se apaga mediante la adición de H₂O y se concentra para retirar CH₃CN. La mezcla resultante se diluye con EtOAc/H₂O y se filtra para proporcionar un sólido blanco (tanda 1). El filtrado se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra para proporcionar tanda 2. Las dos tandas se combinan y se purifican mediante gel de sílice MPLC (Hex/EtOAc, 7:3) para proporcionar una muestra de 5-bromo-8-(2,6-difluoro-3,5-imetoxi-fenil)-quinoxalina (Etapa 88.3) y una muestra del compuesto del título que se purifica adicionalmente mediante trituración en EtOAc para proporcionar 2.42 g de un sólido blanco. Compuesto del título: ESI-MS: 364.9 [M+H]⁺; t_R= 4.95 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.34 (Hex/EtOAc, 7:3).

- 35 **Ejemplo 95:** [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 2-il]-amida de ácido 8-(2-Fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



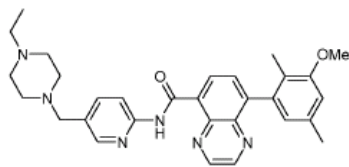
- El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando ácido 8-(2-fluoro-3,5- dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5- carboxílico (Etapa 94.1), clorhidrato de 5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (Etapa 26.1) y se agita la mezcla de reacción durante 6 días a temperatura ambiente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃ ac, 94:5:1). Compuesto del título: ESI-MS: 531.2 [M+H]⁺; t_R= 3.40 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.19 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

Ejemplo 96: (4-pirrolidin-1-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2-Fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



5 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero se agita la mezcla de reacción durante 6 h a 65° C y utilizando ácido 8-(2-Fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 94.1). 2-Nitro-4-pirrolidin-1-ilmetil-1H-imidazol (Etapa 19.1) en lugar de 2-nitroimidazol se utiliza en la Etapa 14.3, y níquel Raney y MeOH/THF (1:1) en lugar de paladio sobre carbono y MeOH en la Etapa 14.2. Compuesto del título: ESI-MS: 477.2 [M+H]⁺; t_R= 3.28 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.11 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

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



15 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando ácido 8-(3-metoxi-2,5-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 97.1), clorhidrato de 5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (Etapa 26.1) y se agita la mezcla de reacción durante 24 h a temperatura ambiente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1). Compuesto del título: ESI-MS: 511.1 [M+H]⁺; t_R= 3.75 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.29 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

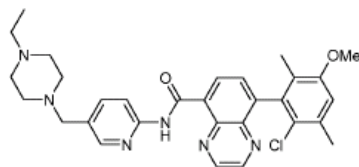
Etapa 97.1: ácido 8-(3-Metoxi-2,5-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

20 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en las Etapas 1.2 - 1.4 pero con las siguientes modificaciones. En la Etapa 1.2, la mezcla de reacción se agita a 150° C durante 4 h. En la Etapa 1.3, la mezcla de reacción se agita a 160° C durante 5 h; Se utiliza DCM en lugar de EtOAc; el producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 1:1). Se utiliza ácido 3-Metoxi-2,5-dimetil-fenil borónico (Etapa 97.2) en la Etapa 1.4. Compuesto del título: ESIMS: 309.2 [M+H]⁺; t_R= 4.71 min (Sistema 1).

Etapa 97.2: ácido 3-Metoxi-2,5-dimetil-fenil borónico

25 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 1.8 pero utilizando 1-bromo-3-metoxi-2,5-dimetil-benceno (Journal of Organic Chemistry 1992, 57(10), 2774-83). El compuesto del título se obtiene como una muestra impura y se utiliza sin purificación adicional.

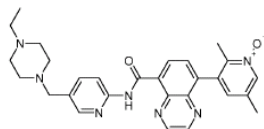
Ejemplo 98: [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-5-metoxi-3,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



30 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando ácido 8-(2-cloro-5-metoxi-3,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 98.1), clorhidrato de 5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (Etapa 26.1) y se agita la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1). Compuesto del título: ESI-MS: 545.0 [M+H]⁺; t_R= 3.91 min (Sistema); TLC: R_f = 0.23 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

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

Se agrega en forma de gotas cloruro de sulfuro (29 mL, 0.37 mmol) en CH₃CN (1 mL) a una suspensión fría (-5° C) de ácido 8-(3- metoxi-2,5-dimetil-fenil)-quinoxalina-5- carboxílico (Etapa 97.1) (113 mg, 0.37 mmol) en CH₃CN (4 mL). La mezcla de reacción se agita durante 10 min a -5° C, se apaga mediante la adición de H₂O (1 mL) y se filtra para proporcionar 42 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. Compuesto del título: ESI-MS: 343.0 [M+H]⁺; t_R= 4.90 min (Sistema 1).

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

El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando ácido 8-(2,5-dimetil- 1-oxi-piridin-3-il)-quinoxalina-5- carboxílico (Etapa 99.1), clorhidrato de 5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (Etapa 26.1) y se agita la mezcla de reacción durante 24 h a temperatura ambiente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃ ac, 91.5:7.5:1), seguido por trituración en Et₂O. Compuesto del título: ESI-MS: 498.2 [M+H]⁺; t_R= 2.41 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.09 (DCM/MeOH/NH₃ ac, 91.5:7.5:1).

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

El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en las Etapas 1.2 - 1.3 pero con las siguientes modificaciones. En la Etapa 1.2, se utiliza 8-(2,5-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-quinoxalina-5-carbonitrilo (Etapa 99.2); la mezcla de reacción se agita a 150° C durante 1 h; la fase acuosa se acidifica a pH 1 mediante la adición de 6 N HCl y se extrae con DCM; la fase orgánica se concentra para proporcionar el compuesto del título. Compuesto del título: ESI-MS: 296.1 [M+H]⁺; t_R= 2.51 min (Sistema 1).

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

Se agrega mCPBA (55% en H₂O, 215 mg, 0.68 mmol, 1.2 equiv.) a una solución fría (5° C) de 8-(2,5-dimetilpiridin- 3-il)-quinoxalina-5-carbonitrilo (Etapa 99.3) (148 mg, 0.57 mmol) en DCM (3 mL). La mezcla de reacción se agita a 5° C durante 20 min, se diluye con DCM/solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra para proporcionar 106 mg del compuesto del título como un sólido blanco. Compuesto del título: ESI-MS: 277.2 [M+H]⁺; t_R= 2.84 min (Sistema 1).

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

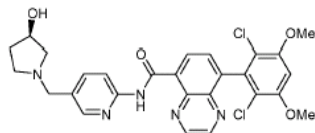
Una mezcla de 5-bromo-8-(2,5-dimetil-piridin-3-il)-quinoxalina (Etapa 99.4) (189 mg, 0.60 mmol) y CuCN (70 mg, 0.78 mmol, 1.3 equiv.) en NMP (2 mL) se agita durante 6 h a 160° C, bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con DCM/10% de solución acuosa de etilendiamina (25 mL), se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃ ac, 94:5:1) para proporcionar 150 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. Compuesto del título: ESI-MS: 261.2 [M+H]⁺; t_R= 1.92 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.68 (DCM/MeOH/NH₃ ac, 94:5:1).

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

Se agrega en forma de gotas *n*-BuLi (1.6 M en Hexanos, 6.7 mL, 10.8 mmol, 2.0 equiv.) a una solución fría (-78° C) de 3- bromo-2,5-dimetil-piridina (Bulletin de la Societe Chimique de France, 1972, (6), 2466-81) (1 g, 5.38 mmol) en Et₂O (20 mL), bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita durante 1 h a -78° C. Luego se agrega borato triisopropilo (3.7 mL, 16.1 mmol, 3.0 equiv.). La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente, se apaga mediante la adición de una solución saturada de NH₄Cl (1 mL), y se concentra. El residuo se diluye con EtOAc/H₂O y el pH se ajusta a 7. La capa acuosa se separa y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra para proporcionar 170 mg del compuesto del título como un sólido beige (tanda 1). La capa acuosa se concentra, el residuo se combina con la tanda 1 y se disuelve en EtOH (5 mL). Esta solución se agrega a una mezcla de 5,8-dibromoquinoxalina (800 mg, 2.8 mmol) (Etapa 1.5), PdCl₂ (dppf) (113 mg, 0.1 mmol, 0.05 equiv.), Na₂CO₃ (solución 2 M en H₂O, 5.6 mL, 11.1 mmol, 4 equiv.) en tolueno (30 mL) a 105° C, bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita a 105° C durante 4 h, se deja enfriar a temperatura

ambiente, se diluye con EtOAc y H₂O, y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 1:4) para proporcionar 250 mg del compuesto del título como un sólido púrpura: ES-MS: 314.0/316.0 [M+H]⁺; t_R= 2.63 min (Sistema 1); R_f = 0.09 (Hex/EtOAc, 1:4).

- 5 **Ejemplo 100:** [5-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



- 10 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando (R)-1-(6-aminopiridin-3-ilmetil)-pirrolidin-3-ol (Etapa 100.1) y se agita la mezcla de reacción durante 72 h a temperatura ambiente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/NH₃ ac, 99:1 → DCM/MeOH/NH₃ ac, 96:3:1). Compuesto del título: ESIMS: 554.0/556.2 [M+H]⁺; t_R= 3.77 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.29 (DCM/MeOH, 9:1).

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

- 15 Una mezcla de tert-butil éster de ácido [5-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbámico (Etapa 100.2) (210 mg, 0.72 mmol), una solución 4 N de HCl en dioxano (2 mL), y MeOH (2 mL) se agita durante 16 h a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃ ac, 89:10:1) para proporcionar 125 mg del compuesto del título como un aceite amarillo. Compuesto del título: ESI-MS: 194.1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.05 (DCM/MeOH, 9:1).

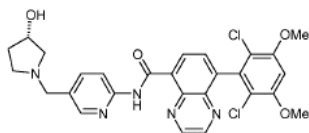
Etapa 100.2: tert-butil éster de ácido [5-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbámico

- 20 Una mezcla de tert-butil éster de ácido (5-metil-piridin-2-il)-carbámico (Etapa 100.3) (10.7 g, 51.4 mmol), NBS (10.1 g, 56.7 mmol, 1.1 equiv.), AIBN (843 mg, 5.14 mmol, 0.1 equiv.) en CCl₄ (500 mL) se agita durante 1 h hasta reflujo. Se agrega NBS (1.8 g, 10.1 mmol, 0.2 equiv.) y la mezcla se agita hasta reflujo durante 30 min adicionales. La mezcla de reacción se filtra caliente y el filtrado se concentra. La trituración del residuo en CH₃CN proporciona de 25 12.88 g de tert-butil éster de ácido (5- bromometil-piridin-2-il)-carbámico impuro (intermedio 100.2). Se agrega (R)-3-Hidroxipirrolidina (181 mg, 2.1 mmol, 1.2 equiv.) a una mezcla de intermedio 100.2 (500 mg, 1.75 mmol) y Cs₂CO₃ (684 mg, 2.1 mmol, 1.2 equiv.) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agita durante 24 h a temperatura ambiente, se apaga mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (150 mL) y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/NH₃ ac, 99:1 → DCM/MeOH/NH₃ ac, 96:3:1) para proporcionar 212 mg del compuesto del título como un sólido blanco. Compuesto del título: ESI-MS: 294.3 [M+H]⁺; t_R= 1.95 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.14 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 100.3: tert-butil éster de ácido (5-metil-piridin-2-il)-carbámico

- 35 Una solución de di-tert-butil dicarbonato (33.3 g, 153 mmol, 1.1 equiv.) en DCM (50 mL) se agrega en forma de gotas a una solución de 2-amino-5-metilpiridina (15 g, 139 mmol) y DMAP (1.7 g, 13.9 mmol, 0.1 equiv.) en DCM (50 mL) a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita durante 16 h a temperatura ambiente, se apaga mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 mL) y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 9:1) para proporcionar 11.73 g del compuesto del título como un sólido blanco. Compuesto del título: ESI-MS: 209.2 [M+H]⁺; t_R= 2.40 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.86 (Hex/EtOAc, 1:1).

- Ejemplo 101:** [5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

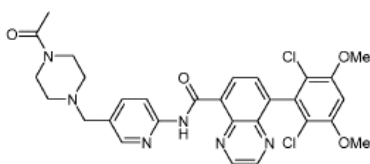


5 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando (S)-1-(6-aminopiridin-3-ilmetil)-pirrolidin-3-ol (Etapa 101.1) y se agita la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/NH₃ ac, 99:1 → DCM/MeOH/NH₃ ac, 96:3:1). Compuesto del título: ESIMS: 553.9/556.2 [M+H]⁺; t_R = 3.79 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.25 (DCM/MeOH, 9:1).

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

El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en las Etapas 100.1-100.2 pero utilizando (S)-3-hidroxi-pirrolidina en la Etapa 100.2: 194.2 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.05 (DCM/MeOH, 9:1).

10 **Ejemplo 102:** [5-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

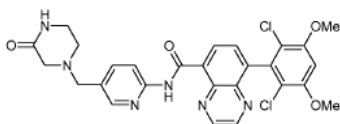


15 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 1-[4-(6-aminopiridin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-etanona (Etapa 102.1) y se agita la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/NH₃ ac, 99:1 → DCM/MeOH/NH₃ ac, 98:1:1). Compuesto del título: ESI-MS: 595.0 / 597.2 [M+H]⁺; t_R = 3.82 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.42 (DCM/MeOH, 9:1).

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

El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en las Etapas 100.1-100.2 pero utilizando 1-acetilpiperazina en la Etapa 100.2: 235.3 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.36 (DCM/MeOH, 9:1).

20 **Ejemplo 103:** [5-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

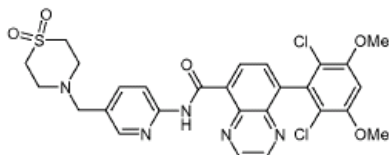


25 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 4-(6-aminopiridin-3-ilmetil)-piperazin-2-ona (Etapa 103.1) y se agita la mezcla de reacción durante 72 h a temperatura ambiente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃ ac, 98:1:1) seguido por trituración en Et₂O. Compuesto del título: ESI-MS: 567.0 / 568.7 [M+H]⁺; t_R = 3.68 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.27 (DCM/MeOH, 9:1).

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

30 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en las Etapas 100.1-100.2 pero utilizando piperazin-2-ona en la Etapa 100.2: 207.2 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.14 (DCM/MeOH, 9:1).

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

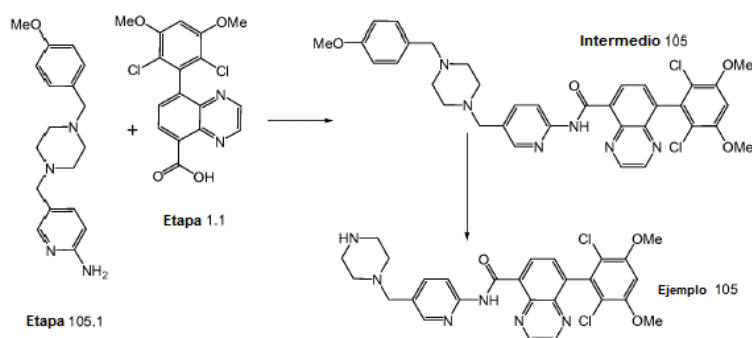


El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 5-(1,1-dioxotiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-2-ilamina (Etapa 104.1) y se agita la mezcla de reacción durante 72 h a temperatura ambiente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/NH₃ ac, 99:1 → DCM/MeOH/NH₃ ac, 95:4:1) seguido por trituración en Et₂O. Compuesto del título: ESI-MS: 602.0 [M+H]⁺; t_R = 4.01 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.38 (DCM/MeOH, 9:1).

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

El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en las Etapas 100.1-100.2 pero utilizando tiomorfolino-1,1-dióxido en la Etapa 100.2: 242.2 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.33 (DCM/MeOH, 9:1).

Ejemplo 105: (5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



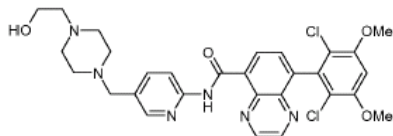
El intermedio 105 se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 5-[4-(4-metoxibencil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamina (Etapa 105.1) y se agita la mezcla de reacción durante 72 h a temperatura ambiente: ESI-MS: 673.0 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.51 (DCM/MeOH, 9:1).

Una mezcla del intermedio 105 (200 mg, 0.3 mmol) y TFA (5 mL) se agita durante 2 h a 120° C en un aparato de Microondas. La mezcla de reacción se neutraliza mediante la adición de NaHCO₃, se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/NH₃ ac, 99:1 → DCM/MeOH/NH₃ ac, 95:4:1) seguido por trituración en Et₂O para proporcionar 100 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. Compuesto del título: ESI-MS: 552.9 /555.2 [M+H]⁺; t_R = 3.42 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.09 (DCM/MeOH, 9:1).

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

El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en las Etapas 100.1-100.2 pero utilizando 1-(4-metoxibencil)piperazina en la Etapa 100.2: 313.3 [M+H]⁺.

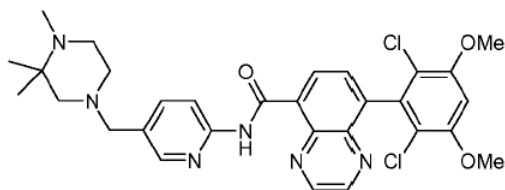
Ejemplo 106: {5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



Se agrega 2-yodoetanol (26 µL, 0.33 mmol, 10 equiv.) a una mezcla de (5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Ejemplo 105) (18 mg, 0.033 mmol) en CH₃CN (1 mL), bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita durante 14 h a temperatura ambiente, se apaga mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL) y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/NH₃ ac, 99:1 → DCM/MeOH/NH₃ ac, 96:3:1) para proporcionar 15 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. Compuesto del título: ESI-MS: 596.6 / 598.4 [M+H]⁺; t_R = 3.45 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.30 (DCM/MeOH, 9:1).

Ejemplo 107: [5-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-

quinoxalina-5-carboxílico



5 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 5-(3,3,4-trimetilpiperazin- 1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (Etapa 107.1) y se agita la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/NH₃^{ac}, 99:1 → DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 97:2:1) seguido por trituración en Et₂O. Compuesto del título: ESI-MS: 595.0 / 597.3 [M+H]⁺; t_R = 4.40 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.36 (DCM/MeOH, 9:1).

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

10 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en las Etapas 100.1-100.2 pero utilizando 1,2,2- trimetil-piperazina (Etapa 107.2) en la Etapa 100.2: 253.3 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.09 (DCM/MeOH, 9:1).

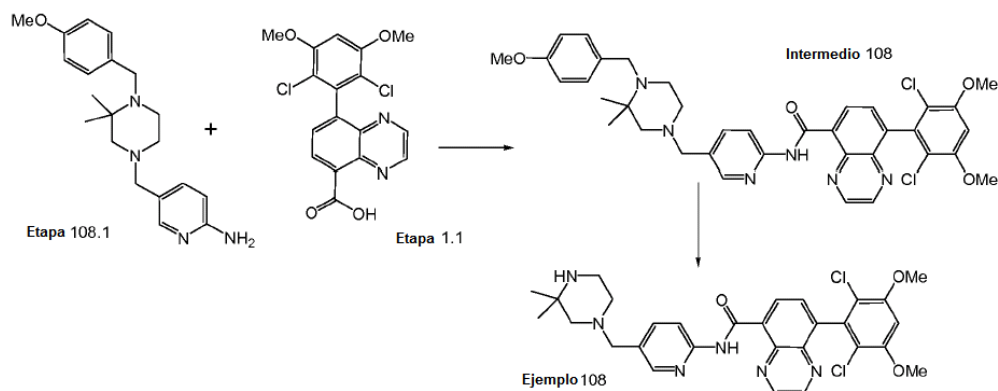
Etapa 107.2: 1,2,2-Trimetil-piperazina

15 Se agrega LiAlH₄ (1M en THF, 47 mL, 47 mmol, 1.5 equiv.) a una solución de 3,3,4-trimetil-piperazin-2-ona (Etapa 107.3) (4.5 g, 32 mmol) en THF (50 mL) a 50° C, bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita durante 2 h a 50° C, se apaga mediante la adición de acetona, se filtra a través de una almohadilla de celita y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1) para proporcionar 1.9 g del compuesto del título como un aceite amarillo. Compuesto del título: ESI-MS: 129.1 [M+H]⁺.

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

20 Una mezcla de etil-2-bromoisobutirato (14.6 g, 74.9 mmol), etileno diamina (33 mL, 487 mmol, 6.5 equiv.) y carbonato de potasio (11.4 g, 82.4 mmol, 1.1 equiv.) en tolueno (150 mL) se agita durante 22 h hasta reflujo, se enfría y se filtra. El filtrado se concentra y el residuo se tritura en Et₂O para proporcionar 6.3 g de 3,3-dimetil-piperazin-2-ona como un sólido blanco. Se agrega en forma de gotas yoduro de metilo (4 mL, 64.0 mmol, 1.3 equiv.) a una suspensión de 3,3-dimetil-piperazin-2-ona (6.3 g, 49.2 mmol) y carbonato de potasio (8.8 g, 64.0 mmol, 1.3 equiv.) en DME (20 mL). La mezcla de reacción se calienta a 45° C, se agita durante 3 h, se enfría y se filtra, se lava la torta de filtro con DME. El filtrado se concentra y el residuo se tritura en DME para proporcionar 2.8 g (tanda 1) del compuesto del título como un sólido blanco. El filtrado de la trituración se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 9:1) para proporcionar 1.75 g (tanda 2) del compuesto del título como un sólido blanco. Compuesto del título: ESI-MS: 143.1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.25 (DCM/MeOH, 9:1).

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



30

El Intermedio 108 se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Etapa 14.1 pero utilizando 5-[4-(4-

metoxibencil)- 3,3-dimetil-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamina (Etapa 108.1) y se agita la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente: ESI-MS: 701.0 [M+H]⁺; t_R= 4.88 min (Sistema 1);

El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 105. Compuesto del título: ESIMS: 581.0 / 583.2 [M+H]⁺; t_R= 4.20 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.09 (DCM/MeOH, 9:1).

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

El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en las Etapas 100.1-100.2 pero utilizando 1-(4- metoxi-bencil)-2,2-dimetil-piperazina (Etapa 108.2) en la Etapa 100.2: ESI-MS: 341.3 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.30 (DCM/Me- OH, 9:1).

Etapa 108.2: 1-(4-Metoxi-bencil)-2,2-dimetil-piperazina

10 Se agrega LiAlH₄ (1 M en THF, 27.8 mL, 27.8 mmol, 1.5 equiv.) a una solución de 4-(4-metoxi-bencil)-3,3- dimetil-piperazin-2-ona (Etapa 108.3) (4.6 g, 18.5 mmol) en THF (100 mL) a 50° C, bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita durante 2 h a 50° C, se apaga mediante la adición secuencial de H₂O (1 mL), 1 N NaOH (1 mL) y H₂O (3 mL), se filtra a través de una almohadilla de celita y se concentra para proporcionar 4.0 g del compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 235.2 [M+H]⁺.

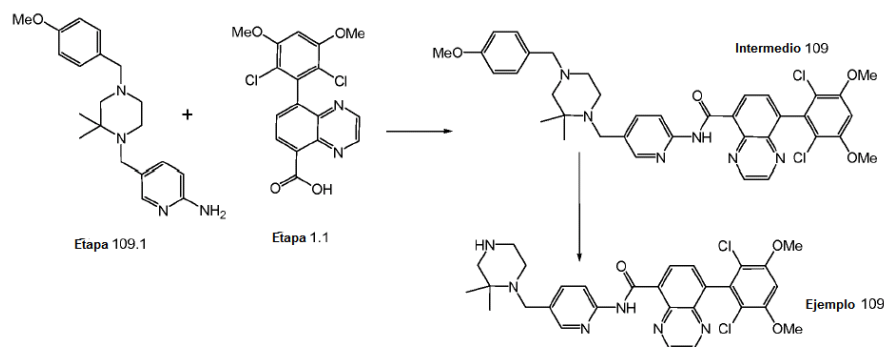
15 Etapa 108.3: 4-(4-Metoxi-bencil)-3,3-dimetil-piperazin-2-ona

Una mezcla de 3,3-dimetil-piperazin-2-ona (Etapa 108.4) (3.7 g, 28.9 mmol), bromuro de 4-metoxibencilo (5.4 mL, 37.6 mmol, 1.3 equiv.) y trietilamina (5.2 mL, 37.6 mmol, 1.3 equiv.) en DCM (60 mL) se agita durante 48 h a temperatura ambiente. Se agregan 5.0 mL adicionales de bromuro de 4-metoxibencilo y la mezcla se agita durante 72 h a temperatura ambiente, luego se concentra. El residuo se diluye con DCM/solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se separa y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄) se filtra y se concentra. El residuo se tritura en DCM para proporcionar 3.95 g del compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 249.2 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.16 (Hex/EtOAc, 2:3).

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

25 Una solución de etil-2-bromoisobutirato (24 mL, 161 mmol) en tolueno (150 mL) se agrega a una mezcla de etileno diamina (70 mL, 1046 mmol, 6.5 equiv.) y carbonato de potasio (24.4 g, 177 mmol, 1.1 equiv.) en tolueno (150 mL). La mezcla de reacción se calienta durante 20 h a 115° C, se enfría y se filtra. El filtrado se concentra y el residuo se tritura en Et₂O para proporcionar 14.2 g del compuesto del título como un sólido amarillo: ESI-MS: 129.1 [M+H]⁺.

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



30 Intermedio 109 se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 5-[4-(4-metoxibencil)- 2,2-dimetil-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamina (Etapa 109.1) y se agita la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente: ESI-MS: 701.0 / 583.2 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.40 (DCM/MeOH, 9:1).

35 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 105. Compuesto del título: ESIMS: 581.0/582.8 [M+H]⁺; t_R= 3.53 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.14 (DCM/MeOH, 9:1).

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

Una mezcla de tert-butil éster de ácido {5-[4-(4-metoxi-bencil)-2,2-dimetil-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-il}-carbámico (Etapa 109.2) (1.88 g, 4.3 mmol), una solución 4 N de HCl en dioxano (25 mL) y MeOH (25 mL) se agita durante 22 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se deja enfriar, se apaga mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae con DCM. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra para proporcionar 1.5 g del compuesto del título como un sólido marrón: ESI-MS: 341.3 [M+H]⁺; t_R= 1.72 min (Sistema 1).

Etapa 109.2: tert-butil éster de ácido {5-[4-(4-Metoxi-bencil)-2,2-dimetil-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-il}-carbámico

Una mezcla de tert-butil éster de ácido [5-(2,2-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbámico (Etapa 109.3) (3.85 g, 12 mmol), bromuro de 4-metoxibencilo (2.6 mL, 18 mmol, 1.5 equiv.) y trietilamina (1.83 mL, 13.2 mmol, 1.1 equiv.) en DCM (25 mL) se agita durante 16 h a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM → DCM/MeOH, 97:3) para proporcionar 1.88 g del compuesto del título como un sólido blanco. Compuesto del título: ESI-MS: 441.3 [M+H]⁺; t_R= 3.12 min (Sistema 1).

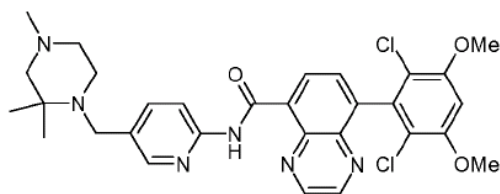
Etapa 109.3: tert-butil éster de ácido [5-(2,2-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbámico

Se agrega LiAlH₄ (1 M en THF, 78 mL, 78 mmol, 2 equiv.) a una solución de tert-butil éster de ácido [5-(2,2-dimetil-3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbámico (Etapa 109.4) (13 g, 39 mmol) en THF (150 mL) a 50° C, bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita durante 3 h a 50° C, se enfría a 0° C, se apaga mediante la adición de acetona, se filtra a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃ ac, 97.5:1.5:1) para proporcionar 7.25 g del compuesto del título como un sólido blanco. Compuesto del título: ESIMS: 321.3 [M+H]⁺; t_R= 1.91 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.11 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 109.4: tert-butil éster de ácido [5-(2,2-Dimetil-3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbámico

Una mezcla de intermedio 100.2 (Etapa 100.2) (18.4 g, 64 mmol), 3,3-dimetil-piperazin-2-ona (Etapa 108.4) (9 g, 70 mmol, 1.1 equiv.) y Cs₂CO₃ (27.1 g, 83.2 mmol, 1.3 equiv.) en DMF (75 ml) se agita durante 12 h a temperatura ambiente, se apaga mediante la adición de H₂O (500 mL) y se filtra para proporcionar 14.5 g del compuesto del título como un sólido casi blanco. Compuesto del título: ESI-MS: 335.2 [M+H]⁺; t_R= 2.22 min (Sistema 1).

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



El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 5-[4-(4-metoxibencil)-2,2-dimetil-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamina (Etapa 110.1) y se agita la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃ ac, 98:1:1) seguido por trituración en Et₂O. Compuesto del título: ESI-MS: 595.0 / 597.2 [M+H]⁺; t_R= 3.74 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.47 (DCM/MeOH, 9:1).

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

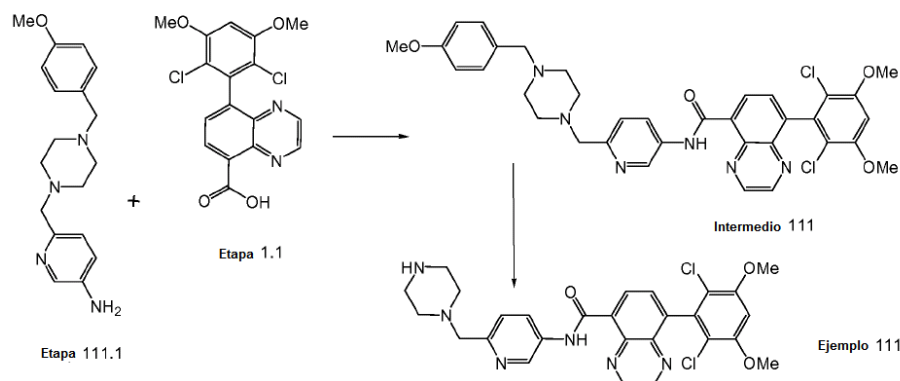
Una mezcla de tert-butil éster de ácido [5-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbámico (Etapa 110.2) (1.94 g, 5.8 mmol), una solución 4 N de HCl en dioxano (20 mL) y MeOH (5 mL) se agita durante 12 h a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/NH₃ ac, 99:1 → DCM/MeOH/NH₃ ac, 95:4:1) para proporcionar 1.02 g del compuesto del título como un sólido blanco. Compuesto del título: ESI-MS: 235.2 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.11 (DCM/MeOH,9:1).

Etapa 110.2: tert-butil éster de ácido [5-(2,2,4-Trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbámico

Se agrega en forma de gotas yoduro de metilo (954 µL, 15.3 mmol, 1.3 equiv.) a una suspensión de tert-butil éster de ácido [5-(2,2-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbámico (Etapa 109.3) (3.8 g, 11.8 mmol) y carbonato de potasio (2.13 g, 15.4 mmol, 1.3 equiv.) en DME (25 mL). La mezcla de reacción se calienta a 50° C, se agita durante 2 h, se deja enfriar, se apaga mediante la adición de H₂O y se extrae con DCM. La capa orgánica se lava con una

solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/ NH_3 ac, 98:1:1) para proporcionar 1.94 g del compuesto del título como un sólido casi blanco. Compuesto del título: ESI-MS: 335.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; TLC: $R_f = 0.31$ (DCM/MeOH, 9:1).

- 5 **Ejemplo 111:** (6-[4-(4-metoxibencil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



El intermedio 111 se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 6-[4-(4-metoxibencil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-ilamina (Etapa 111.1) y se agita la mezcla de reacción durante 14 h a temperatura ambiente: ESI-MS: 673.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 3.88$ min (Sistema 1).

- 10 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 105 pero se agita la mezcla de reacción durante 1 h a 120°C : ESI-MS: 553.0 /554.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 3.34$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0.05$ (DCM/MeOH, 9:1).

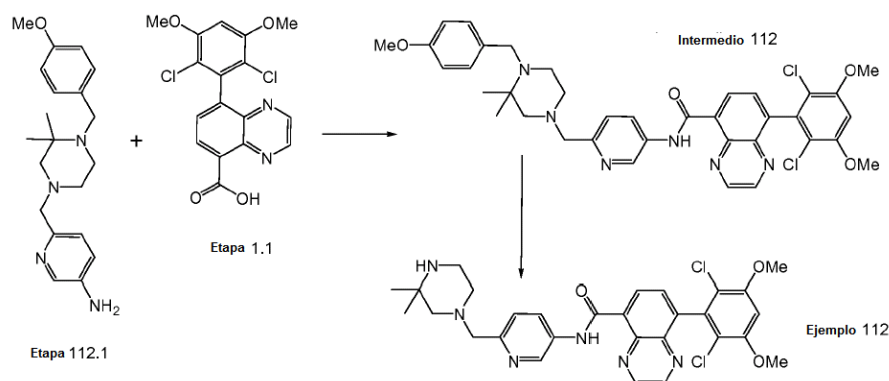
Etapa 111.1: 6-[4-(4-Metoxi-bencil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-ilamina

- 15 Una suspensión de 1-(4-metoxi-bencil)-4-(5-nitro-piridin-2-ilmetil)-piperazina (Etapa 111.2) (0.635 g, 1.85 mmol) y níquel Raney (0.150 g) en MeOH/THF (1:1, v/v; 50 mL) se agita durante 24 h a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtra a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/ NH_3 ac, 98:1:1) para proporcionar 439 mg del compuesto del título como un sólido blanco. Compuesto del título: ESI-MS: 313.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 1.40$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0.18$ (DCM/MeOH, 9:1).

- 20 Etapa 111.2: 1-(4-Metoxi-bencil)-4-(5-nitro-piridin-2-ilmetil)-piperazina

El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en las Etapas 39.1-39.2 pero utilizando 1-(4-metoxibencil)piperazina, 3 equivalentes de triacetoxiborohidruro de sodio y se agita la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente, en la Etapa 39.2. Compuesto del título: ESI-MS: 343.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 2.50$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0.40$ (DCM/MeOH, 9:1).

- 25 **Ejemplo 112:** [6-(3,3-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



El intermedio 112 se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 6-[4-(4-metoxibencil)-3,3-dimetil-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-ilamina (Etapa 112.1) y se agita la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente: ESI-MS: 700.9 [M+H]⁺; t_R = 4.00 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.45 (DCM/MeOH, 9:1).

5 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 105 pero se agita la mezcla de reacción durante 1 h a 120° C: ESI-MS: 581.0/583.2 [M+H]⁺; t_R = 3.47 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.11 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 112.1: 6-[4-(4-Metoxi-bencil)-3,3-dimetil-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-ilamina

10 Una suspensión de 1-(4-metoxi-bencil)-2,2-dimetil-4-(5-nitro-piridin-2-ilmetil)-piperazina (Etapa 112.2) (0.640 g, 1.72 mmol) y níquel Raney (0.150 g) en MeOH/THF (1:1, v/v; 50 mL) se agita durante 20 h a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtra a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/NH₃^{ac}, 99:1 → DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 97:2:1) para proporcionar 455 mg del compuesto del título como una espuma amarilla. Compuesto del título: ESI-MS: 341.3 [M+H]⁺; t_R = 1.71 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.30 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 112.2: 1-(4-Metoxi-bencil)-2,2-dimetil-4-(5-nitro-piridin-2-ilmetil)-piperazina

15 Una mezcla de 5-nitro-piridin-2-ilmetil éster de ácido metanosulfónico (Etapa 112.3) (0.5 g, 2.16 mmol), 1-(4-metoxibencil)-2,2-dimetil-piperazina (Etapa 108.2) (0.655 g, 2.8 mmol, 1.3 equiv.), carbonato de cesio (0.845 g, 2.6 mmol, 1.2 equiv.), y DMF (4 ml) se agita durante 5 h a temperatura ambiente, se apaga mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM → DCM/MeOH, 99:1) para proporcionar 0.642 g del compuesto del título como un sólido rojo: ESI-MS: 371.2 [M+H]⁺; t_R = 3.18 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.44 (DCM/MeOH, 9:1).

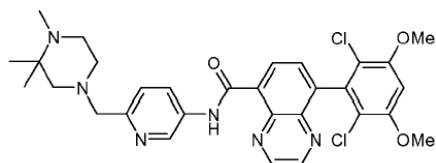
Etapa 112.3: 5-nitro-piridin-2-ilmetil éster de ácido metanosulfónico

25 Se agrega en forma de porciones anhídrido metanosulfónico (1.79 g, 10.3 mmol, 1.1 equiv.) a una mezcla fría (5° C) de (5-nitro-piridin-2-il)-metanol (Etapa 112.4) (1.44 g, 9.4 mmol) y trietilamina (1.57 mL, 11.3 mmol, 1.2 equiv.) en DCM (20 mL), bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se deja agitar durante 0.5 h a 5° C, se apaga con H₂O y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con H₂O, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra para proporcionar 2.16 g del compuesto del título como un sólido marrón: ESI-MS: 231.1 [M-H]⁻; t_R = 2.85 min (Sistema 1).

Etapa 112.4: (5-Nitro-piridin-2-il)-metanol

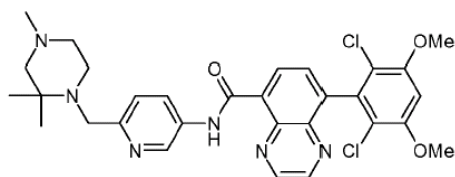
30 Se agrega en forma de gotas hidruro de diisobutilaluminio (1 M en DCM, 41.6 mL, 41.6 mmol, 1.3 equiv.) a una solución fría (-78° C) de etil éster de ácido 5-nitro-piridina-2-carboxílico (Etapa 39.4) (6.4 g, 32 mmol) en DCM (120 mL), bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente, se apaga mediante la adición de una solución acuosa de tartrato de sodio y potasio, se diluye con DCM y H₂O y se filtra a través de una almohadilla de celita. El filtrado se extrae varias veces con DCM. La fase orgánica se lava con solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 9:1 → 1:1) para proporcionar 1.44 g del compuesto del título: ESI-MS: 153.1 [M-H]⁻.

Ejemplo 113: [6-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



40 Se agrega yoduro de metilo (15 µL, 0.24 mmol, 1.2 equiv.) a una mezcla de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico [6-(3,3-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida (Ejemplo 112) (115 mg, 0.2 mmol) y carbonato de potasio (33 mg, 0.24 mmol, 1.2 equiv.) en CH₃CN (4 mL). La mezcla de reacción se agita durante 72 h a temperatura ambiente, se apaga mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/NH₃^{ac}, 99:1 → DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 96:3:1) seguido por trituración id Et₂O para proporcionar 27 mg del compuesto del título como un sólido amarillo. Compuesto del título: ESI-MS: 595.1 / 596.6 [M+H]⁺; t_R = 3.54 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.17 (DCM/MeOH, 9:1).

Ejemplo 114: [6-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



5 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 6-(2,2,4-trimetilpiperazin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamina (Etapa 114.1) y se agita la mezcla de reacción durante 14 h a temperatura ambiente. ESI-MS: 595.1 / 597.2 [M+H]⁺; t_R = 3.52 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.37 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 114.1: 6-(2,2,4-Trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamina

10 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en las Etapas 112.1-112.2 pero utilizando 1,3,3-trimetil-piperazina (Etapa 114.2) en la Etapa 112.2: ESI-MS: 235.3 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.13 (DCM/MeOH, 9:1).

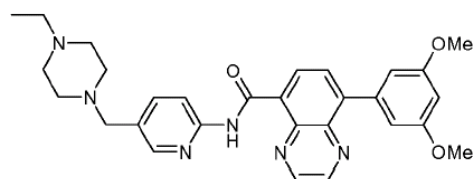
Etapa 114.2: 1,3,3-Trimetil-piperazina

15 Se agrega LiAlH₄ (1 M en THF, 32.5 mL, 32.5 mmol, 1.5 equiv.) a una solución de tert-buil éster de ácido 3,3-dimetil-2-oxo-piperazina-1-carboxílico (Etapa 114.3) (4.95 g, 21.7 mmol) en THF (100 mL) a 50° C, bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita durante 3 h a 50° C, se enfría a 0° C, se apaga mediante la adición de acetona y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1) para proporcionar 2 g del compuesto del título como un aceite amarillo. Compuesto del título: ESI-MS: 129.1.

Etapa 114.3: tert-buil éster de ácido 3,3-Dimetil-2-oxo-piperazina-1-carboxílico

20 Una solución de di-tert-butil dicarbonato (9.3 g, 42.5 mmol, 1.1 equiv.) en DCM (20 mL) se agrega en forma de gotas a una solución de 3,3-dimetil-piperazin-2-ona (Etapa 108.4) (4.95 g, 38.7 mmol) y DMAP (457 mg, 3.9 mmol, 0.1 equiv.) en DCM (20 mL) a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita durante 20 h a temperatura ambiente, se apaga mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 mL) y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 98:1:1) para proporcionar 4.97 g del compuesto del título como un aceite incoloro. Compuesto del título: ESI-MS: 227.2 [M-H]⁻; t_R = 1.62 min (Sistema 1).

Ejemplo 115: [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(3,5-Dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



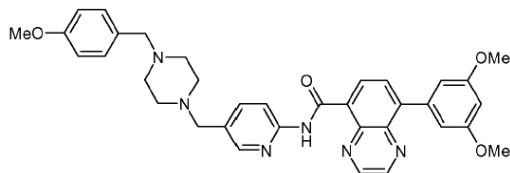
30 Se agrega trietil aluminio (2 M en tolueno, 0.37 mL, 0.74 mmol, 2.5 equiv.) a una mezcla de etil éster de ácido 8-(3,5-dimetoxifenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 115.1) (100 mg, 0.30 mmol) y 5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (Etapa 26.1; se purifican mediante cromatografía de columna) (78 mg, 0.36 mmol, 1.2 equiv.) en tolueno (2 mL). La mezcla de reacción se agita durante 1 h a temperatura ambiente, se calienta hasta reflujo, se agita durante 3 h, se deja enfriar, se vierte en EtOAc y H₂O, y se filtra a través de una almohadilla de celita. El filtrado se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1) seguido por HPLC preparativo de fase inversa para proporcionar 54 mg del compuesto del título como un sólido amarillo pálido. Compuesto del título: ESI-MS: 513.2 [M+H]⁺; t_R = 3.54 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.29 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

Etapa 115.1: etil éster de ácido 8-(3,5-Dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

Una mezcla de ácido 8-(3,5-Dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 1.2) (10 g), H₂SO₄ conc. (3 mL) y EtOH

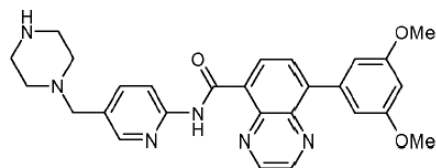
(500 mL) se agita hasta reflujo durante 7 h, se deja enfriar y se concentra. El residuo se diluye en EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se separa y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra para proporcionar 10.1 g del compuesto del título como un sólido beige. Compuesto del título: ESI-MS: 339.2 [M-H]⁻; t_R= 4.72 min (Sistema 1).

- 5 **Ejemplo 116:** {5-[4-(4-metoxibencil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(3,5-Dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



10 El compuesto del título es en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 115 pero utilizando 5-[4-(4-metoxibencil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamina (Etapa 105.1). El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1) para proporcionar 54 mg del compuesto del título como una espuma amarilla. Compuesto del título: ESI-MS: 605.1 [M+H]⁺; t_R= 3.98 min (Sistema 1).

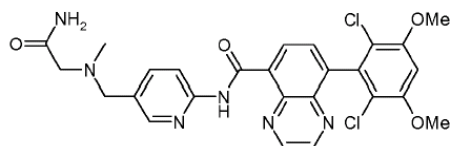
- Ejemplo 117:** {5-[4-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(3,5-Dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



15 Se agrega α-Cloroetil cloroformato (19 μL, 0.17 mmol) a una solución fría (-78° C) de ácido 8-(3,5-dimetoxifenil)-quinoxalina-5-carboxílico {5-[4-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-il}-amida (Ejemplo 116) (103 mg, 0.17 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se agita durante 1 h a -78° C, se apaga mediante la adición de MeOH y se concentra. El residuo se disuelve en MeOH (5 mL), se calienta hasta reflujo durante 3 h, se deja enfriar. El sólido resultante se recolecta mediante filtración, se diluye en DCM y una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 91.5:7.5:1) seguido por trituración en Et₂O para proporcionar 28 mg del compuesto del título como un sólido blanco. Compuesto del título: ESI-MS: 485.2 [M+H]⁺; t_R= 3.80 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.10 (DCM/Me-OH/NH₃^{ac}, 91.5:7.5:1).

20

- 25 **Ejemplo 118:** {5-[(carbamoilmetil-metil-amino-metil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



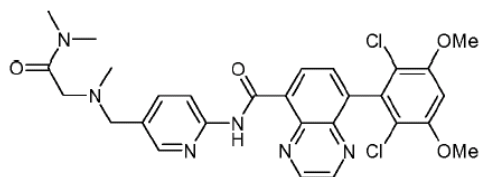
30 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 2-[(6-aminopiridin-3-ilmetil)-metil-amino]-acetamida (Etapa 118.1) y se agita la mezcla de reacción durante 14 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 555.0/556.8 [M+H]⁺; t_R= 3.72 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.40 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 118.1: 2-[(6-Amino-piridin-3-ilmetil)-metil-amino]-acetamida

El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en las Etapas 100.1-100.2 pero utilizando clorhidrato de 2-(metilamino)-acetamida en la Etapa 100.2: 195.1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.12 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 89:10:1).

- 35 **Ejemplo 119:** {5-[(dimetilcarbamoilmetil-metil-amino)-metil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-

fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

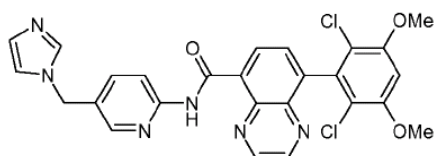


5 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 2-[(6-aminopiridin-3-ilmetil)-metil-amino]-N,N-dimetil-acetamida (Etapa 119.1) y se agita la mezcla de reacción durante 72 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 583.0 / 585.2 [M+H]⁺; t_R = 4.02 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.36 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 119.1: 2-[(6-Amino-piridin-3-ilmetil)-metil-amino]-N,N-dimetil-acetamida

10 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en las Etapas 100.1-100.2 pero utilizando N,N-dimetil-2-(metilamino)-acetamida en la Etapa 100.2: 223.2 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.31 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 89:10:1).

Ejemplo 120: (5-imidazol-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

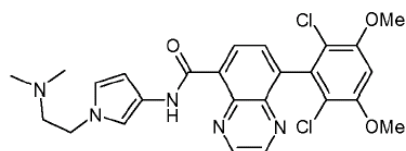


15 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 5-imidazol-1-ilmetil-piridin-2-ilamina (Etapa 120.1) y se agita la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 535.0/536.8 [M+H]⁺; t_R = 4.00 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.35 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 120.1: 5-Imidazol-1-ilmetil-piridin-2-ilamina

El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en las Etapas 100.1-100.2 pero utilizando imidazol en la Etapa 100.2: 175.1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.24 (DCM/MeOH, 9:1).

20 **Ejemplo 121:** [1-(2-dimetilamino-etil)-pirrol-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



25 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirrol-3-ilamina (Etapa 121.1) y se agita la mezcla de reacción durante 14 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 514.0/515.9 [M+H]⁺; t_R = 3.86 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.22 (DCM/MeOH, 9:1).

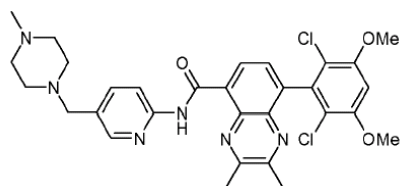
Etapa 121.1: 1-(2-Dimetilamino-etil)-1H-pirrol-3-ilamina

30 Una suspensión de dimetil-[2-(3-nitro-pirrol-1-il)-etil]-amina (Etapa 121.2) (650 mg, 3.55 mmol) y níquel Raney (300 mg) en MeOH/THF (1:1, v/v; 150 mL) se agita durante 7 h a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtra a través de una almohadilla de celita y el filtrado se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 98:1:1 → 93:6:1) para proporcionar 440 mg del compuesto del título como un aceite rojo. Compuesto del título: ESI-MS: 154.1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.02 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 121.2: Dimetil-[2-(3-nitro-pirrol-1-il)-etil]-amina

Una mezcla de 3-nitropirrol (500 mg, 4.46 mmol), carbonato de cesio (3.63 g, 11.2 mmol, 2.5 equiv.), 1-cloro-2-dimetilaminoetano (835 mg, 5.8 mmol, 1.3 equiv.) y DMF (5 mL) se agita durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apaga mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae con DCM/MeOH (9:1, v/v). La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM → DCM/MeOH, 97:3) para proporcionar 656 mg del compuesto del título como un aceite amarillo. Compuesto del título: ESI-MS: 184.1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.38 (DCM/MeOH, 9:1).

Ejemplo 122: [5-(4-metil-piperazin- 1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2,3-dimetil-quinoxalina-5-carboxílico



El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando ácido 8-(2,6-dicloro- 3,5-dimetoxi-fenil)-2,3-dimetil-quinoxalina-5- carboxílico (Etapa 122.1), 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 2-ilamina (Ejemplo 31; se purifican mediante cromatografía de columna de gel de sílice), y se agita la mezcla de reacción 18 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 595.0 [M+H]⁺; t_R= 3.86 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.15 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

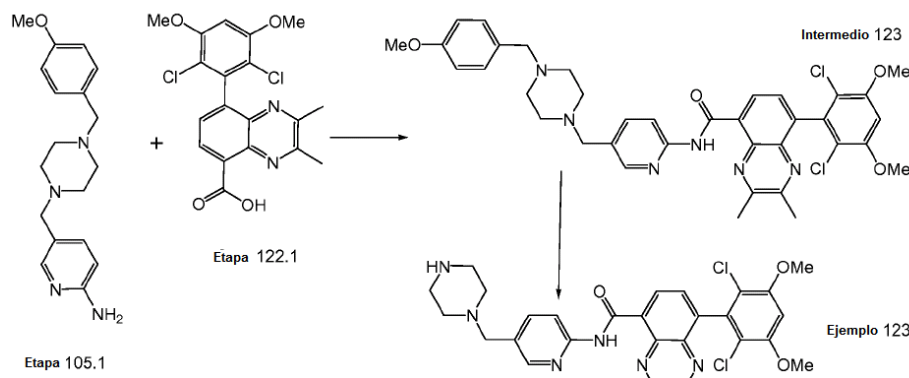
Etapa 122.1: ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2,3-dimetil-quinoxalina-5-carboxílico

El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en las Etapas 1.1 - 1.3 pero utilizando 5-bromo- 8-(3,5-dimetoxi-fenil)-2,3-dimetil-quinoxalina (Etapa 122.2) en la Etapa 1.3. Compuesto del título: ESI-MS: 407.1 /408.9 [M+H]⁺.

Etapa 122.2: 5-Bromo-8-(3,5-dimetoxi-fenil)-2,3-dimetil-quinoxalina

Una mezcla de 4-bromo-3',5'-dimetoxi-bifenil-2,3-diamina (Etapa 85.7) (3 g, 9.3 mmol) y 2,3-butanodiona (1 mL, 11.1 mmol, 1.2 equiv.) en EtOH (60 mL) se agita hasta reflujo durante 2 h, se deja enfriar a temperatura ambiente y se agita durante 16 h. Se agrega 2,3-butanodiona adicional (0.4 ml). La mezcla de reacción se agita hasta reflujo durante 2 h, se deja enfriar y se concentra la mitad del volumen inicial. El precipitado amarillo resultante recolecta la filtración por vacío proporcionando 2.9 g del compuesto del título: ES-MS: 373.1 /375.0 [M+H]⁺; t_R= 5.60 min (Sistema 1).

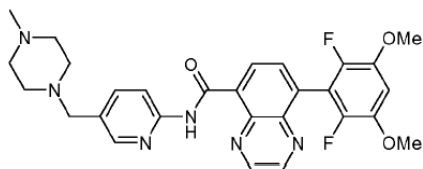
Ejemplo 123: (5-piperazin-1-ilmetil- piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2,3-dimetil-quinoxalina-5-carboxílico



El intermedio 123 se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 5-[4-(4-metoxibencil)- piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamina (Etapa 105.1) y se agita la mezcla de reacción durante 18 h a temperatura ambiente: ESI-MS: 701.0 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.54 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 105 pero se agita la mezcla de reacción durante 0.5 h a 120° C en un aparato de Microondas. Compuesto del título: ESI-MS: 581.0 / 583.2 [M+H]⁺; t_R= 3.69 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.10 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 91.5:7.5:1).

5 **Ejemplo 124:** [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

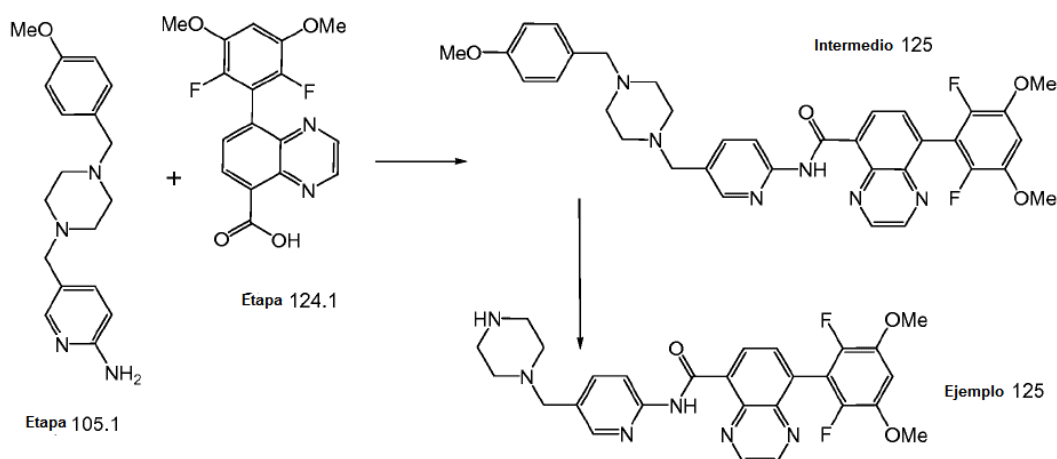


10 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 115 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2,6- difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 124.1) y 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (Ejemplo 31; se purifican mediante cromatografía de columna de gel de sílice). Compuesto del título: ESI-MS: 535.1 [M+H]⁺; t_R= 3.45 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.19 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

Etapa 124.1: etil éster de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

15 Se agrega tetrafluoroborato de 2,6-dicloro-1-fluoropiridinio (13.9 g, 54.6 mmol, 1.8 equiv.) a una solución fría (-5° C) de etil éster de ácido 8-(3,5-Dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 115.1) (10.1 g, 29.9 mmol) en CH₃CN (100 mL). La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente durante la noche, se enfría a 5° C y se apaga mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL). El solvente orgánico se retira in vacuo y la capa residual se diluye en EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se separa y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Varias purificaciones mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/Hex/Et₂O, 1:3:6) proporciona 2.93 g del compuesto del título como un sólido blanco. Compuesto del título: ESI-MS: 375.1 [M+H]⁺; t_R= 4.60 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.19 (DCM/Hex/Et₂O, 1:3:6).

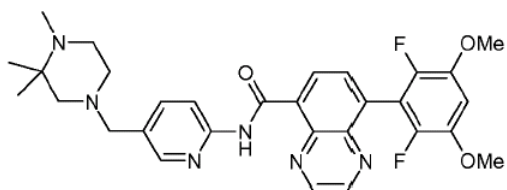
Ejemplo 125: 5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



25 El intermedio 125 se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 115 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro- 3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 124.1), 5-[4-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamina (Etapa 105.1), 2 equivalentes de triometil aluminio, se agita la mezcla de reacción durante 9 h a 80° C, se vierte en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM: ESI-MS: 641.0 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.61 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

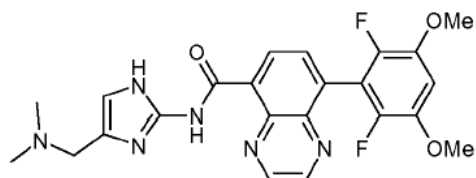
30 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 105 pero se agita la mezcla de reacción durante 0.5 h a 120° C: ESI-MS: 521.1 [M+H]⁺; t_R= 3.30 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.10 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 91.5:7.5:1).

Ejemplo 126: [5-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)- piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



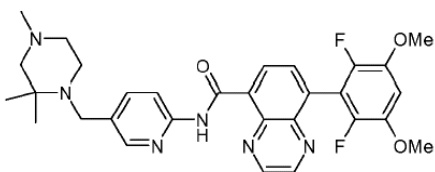
5 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 115 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2,6- difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 124.1), 5-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (Etapa 107.1), se agita la mezcla de reacción durante 15 min hasta reflujo, se vierte en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y DCM. Compuesto del título: ESI-MS: 563.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}= 3.72$ min (Sistema 1); TLC: $R_{\text{f}} = 0.33$ (DCM/MeOH/ NH_3^{ac} , 94:5:1).

10 **Ejemplo 127:** (4-dimetilaminometil-1H-imidazol- 2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



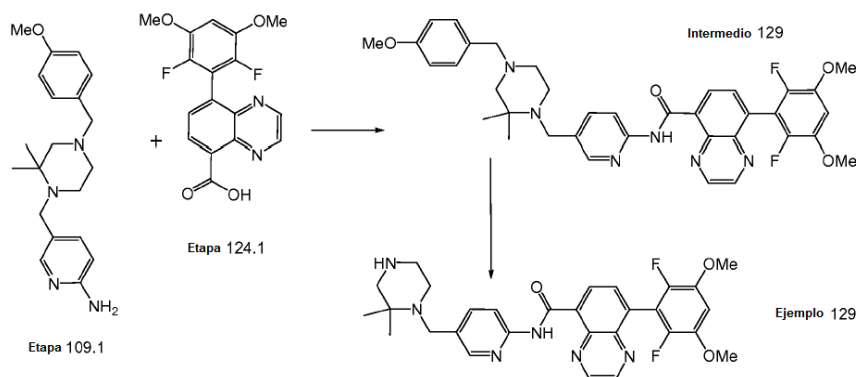
15 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2,6- difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 124.1), níquel Raney y MeOH/THF (1:1) en lugar de paladio sobre carbono y MeOH en la Etapa 14.2, dimetil-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-amina (Etapa 22.1) en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3. Compuesto del título: ESI-MS: 469.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}= 3.15$ min (Sistema 1); TLC: $R_{\text{f}} = 0.22$ (DCM/MeOH/ NH_3^{ac} , 91.5:7.5:1).

Ejemplo 128: [5-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)- piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



20 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 115 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2,6- difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 124.1), 5-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)- piridin-2-ilamina (Etapa 110.1), 1.5 equivalentes de triometil aluminio, se agita la mezcla de reacción durante 6 h a 80°C y se vierte en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y DCM. Compuesto del título: ESI-MS: 563.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_{\text{R}}= 3.55$ min (Sistema 1); TLC: $R_{\text{f}} = 0.08$ (DCM/MeOH, 95:5).

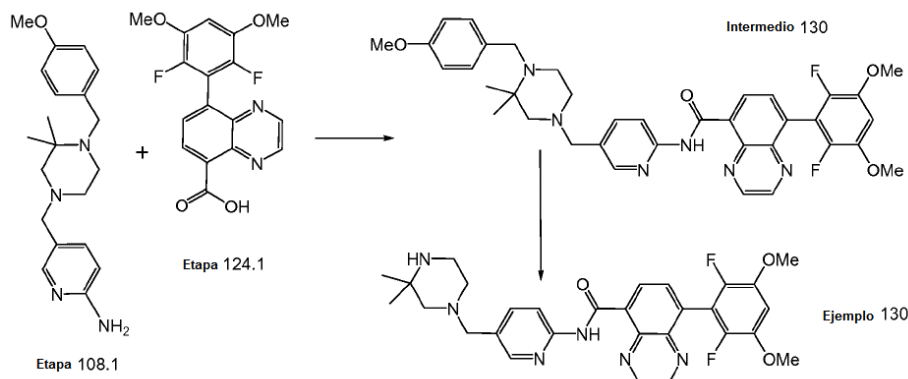
25 **Ejemplo 129:** [5-(2,2-dimetil-piperazin-1-ilmetil)- piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



5 El intermedio 129 se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 115 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro- 3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 124.1), 5-[4-(4-metoxi-bencil)-2,2-dimetil-piperazin- 1-ilmetil]-piridin-2-ilamina (Etapa 109.1), 1.5 equivalentes de triometil aluminio, y se agita la mezcla de reacción durante 5 h a 80° C: ESI-MS: 669.0 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.24 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 105 pero se agita la mezcla de reacción durante 0.5 h a 120° C: ESI-MS: 549.1 [M+H]⁺; t_R= 3.37 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.22 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 91.5:7.5:1).

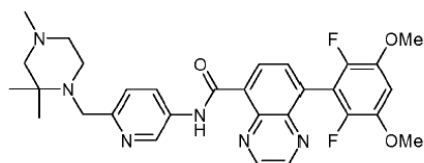
10 **Ejemplo 130:** [5-(3,3-dimetil-piperazin-1-ilmetil)- piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



15 El intermedio 130 se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 115 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2,6- difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 124.1), 5-[4-(4-metoxi-bencil)-3,3- dimetil-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamina (Etapa 108.1), 1.5 equivalentes de triometil aluminio, y se agita la mezcla de reacción durante 5 h a 80° C: ESI-MS: 669.0 [M+H]⁺; t_R= 4.26 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.13 (DCM/MeOH, 95:5).

El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 105 pero se agita la mezcla de reacción durante 0.5 h a 120° C: ESI-MS: 549.1 [M+H]⁺; t_R= 3.55 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.11 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 91.5:7.5:1).

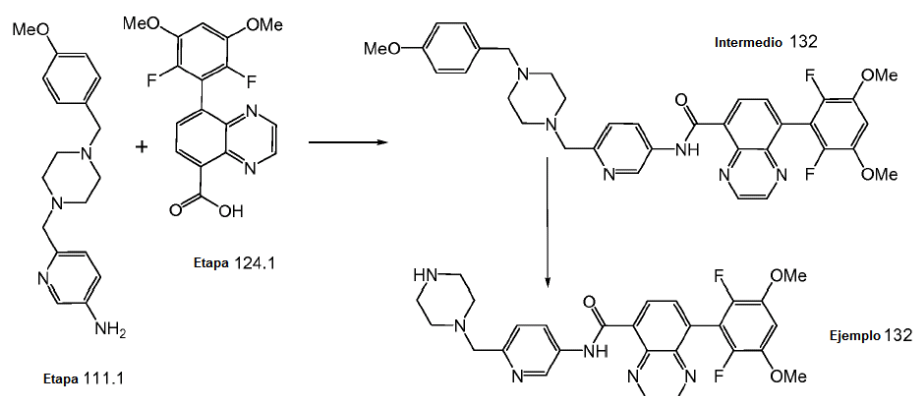
20 **Ejemplo 131:** [6-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)- piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 115 pero utilizando etil

éster de ácido 8-(2,6- difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 124.1), 6-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)- piridin-3-ilamina (Etapa 114.1), 1.5 equivalentes de triometil aluminio, se agita la mezcla de reacción durante 2 h a 80° C y se vierte en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM. Compuesto del título: ESI-MS: 563.2 [M+H]⁺; t_R= 3.36 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.22 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

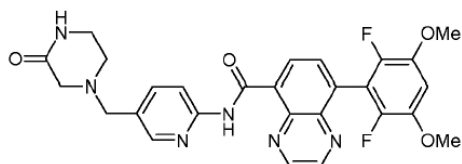
- 5 **Ejemplo 132:** (6-piperazin-1-ilmetil-piridin-3-ilamida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



- 10 El intermedio 132 se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 115 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro- 3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 124.1), 6-[4-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-ilmetil]- piridin-3-ilamina (Etapa 111.1), 1.5 equivalentes de triometil aluminio, se agita la mezcla de reacción durante 0.5 h a 80° C y se vierte en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM: ESI-MS: 641.1 [M+H]⁺; t_R= 3.72 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.22 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

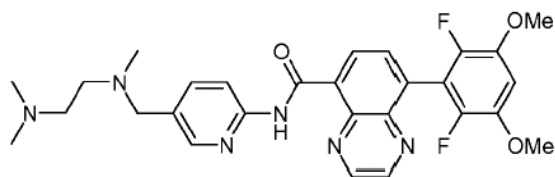
- 15 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 105 pero se agita la mezcla de reacción durante 0.5 h a 120° C: ESI-MS: 521.1 [M+H]⁺; t_R= 3.21 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.06 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 91.5:7.5:1).

Ejemplo 133: [5-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



- 20 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 115 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2,6- difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 124.1), 4-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-piperazin-2-ona (Etapa 103.1), 1.5 equivalentes de triometil aluminio, se agita la mezcla de reacción durante 7 h a 80° C y se vierte en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM. Compuesto del título: ESI-MS: 535.1 [M+H]⁺; t_R= 3.50 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.16 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

- 25 **Ejemplo 134:** (5-[[2-dimetilamino-etil]-metilamino]- metil)-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

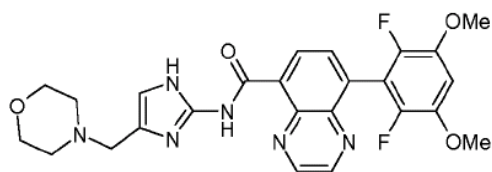


El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 115 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2,6- difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 124.1), N-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-

N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (preparado como se describe en el Ejemplo 26 pero utilizando N,N,N'-trimetil-etano-1,2-diamina en la Etapa 26.2 y se purifica mediante cromatografía de columna), 1.5 equivalentes de triometil aluminio, se agita la mezcla de reacción durante 5 h a 80° C y se vierte en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM. Compuesto del título: ESIMS: 537.1 [M+H]⁺; t_R= 3.31 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.13 (DCM/MeOH, 95:5).

5

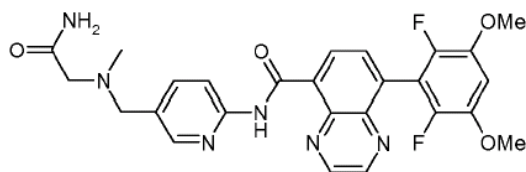
Ejemplo 135: (4-morfolin-4-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero se agita la mezcla de reacción durante 2 h a 70° C y utilizando etil éster de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 124.1). 4-(2-Nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-morfolino (Etapa 23.1) se utiliza en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3, y níquel Raney y MeOH/THF (1:1) en lugar de paladio sobre carbono y MeOH en la Etapa 14.2. Compuesto del título: ESI-MS: 511.1 [M+H]⁺; t_R= 3.21 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.34 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

10

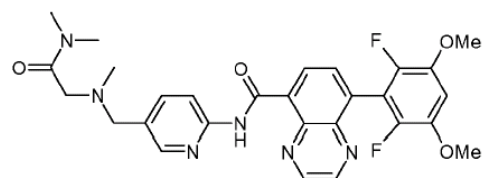
Ejemplo 136: 5-[(carbamoilmetil-metil-amino)-metil]-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 115 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 124.1), 2-[(6-amino-piridin-3-ilmetil)-metil-amino]-acetamida (Etapa 118.1), 2 equivalentes de triometil aluminio, se agita la mezcla de reacción durante 22 h a 80° C y se vierte en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM. Compuesto del título: ESI-MS: 523.1 [M+H]⁺; t_R= 3.53 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.16 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

20

Ejemplo 137: {5-[(dimetilcarbamoilmetil-metil-amino)-metil]-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

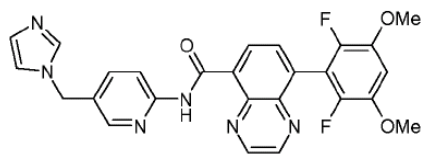


25

El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 115 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 124.1), 2-[(6-amino-piridin-3-ilmetil)-metil-amino]-N,N-dimetil-acetamida (Etapa 119.1), 2 equivalentes de triometil aluminio, se agita la mezcla de reacción durante 6 h a 80° C y se vierte en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM. Compuesto del título: ESI-MS: 551.1 [M+H]⁺; t_R= 3.81 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.36 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

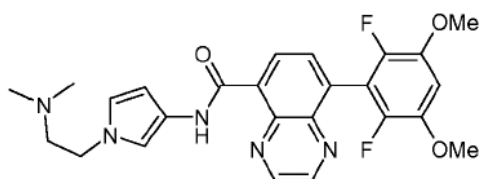
30

Ejemplo 138: (5-imidazol-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



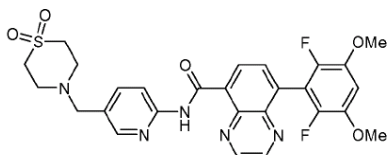
- 5 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 115 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2,6- difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 124.1), 5-imidazol-1-ilmetil-piridin-2-ilamina (Etapa 120.1), 2 equivalentes de trietil aluminio, se agita la mezcla de reacción durante 3 h a 80° C y se vierte en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM. Compuesto del título: ESI-MS: 503.1 [M+H]⁺; t_R= 3.76 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.47 (DCM/MeOH, 9:1).

Ejemplo 139: [1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirrol- 3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



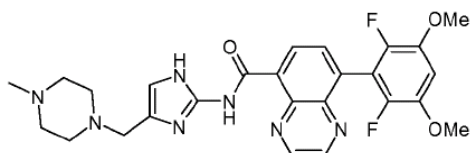
- 10 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2,6-difluoro- 3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 124.1), 1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirrol-3-ilamina (Etapa 121.1) y se agita la mezcla de reacción durante 14 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 482.1 [M+H]⁺; t_R= 3.66 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.21 (DCM/MeOH, 9:1).

- 15 **Ejemplo 140:** [5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)- piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



- 20 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 115 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2,6- difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 124.1), 5-(1,1-dioxotiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-2-ilamina (Etapa 104.1), 2 equivalentes de trietil aluminio, se agita la mezcla de reacción durante 6 h a 80° C y se vierte en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM. Compuesto del título: ESI-MS: 570.0 [M+H]⁺; t_R= 3.86 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.10 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

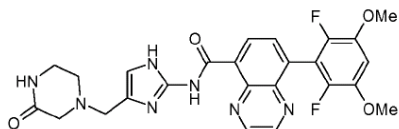
Ejemplo 141: [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)- 1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



- 25 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2,6- difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 124.1), níquel Raney y MeOH/THF (1:1) en lugar de paladio sobre carbono y MeOH en la Etapa 14.2, y 1-metil-4-(2-nitro-1 H-imidazol-4-ilmetil)-piperazina (Etapa 20.1) en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3. Compuesto del título: ESI-MS: 524.1 [M+H]⁺; t_R= 3.03 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.22 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

- 30 **Ejemplo 142:** [4-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-1Himidazol- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-

quinoxalina-5-carboxílico

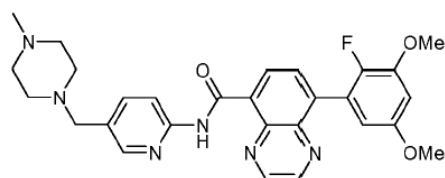


- 5 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2,6- difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 124.1), níquel Raney y MeOH/THF (1:1) en lugar de paladio sobre carbono y MeOH en la Etapa 14.2, y 4-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperazin-2-ona (Etapa 142.1) en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3. Compuesto del título: ESI-MS: 524.1 [M+H]⁺; t_R= 3.10 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.23 (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 142.1: 4-(2-Nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperazin-2-ona

- 10 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Etapa 18.1 pero utilizando piperazin-2- ona en lugar de dietil amina, y se obtiene como una muestra impura que se utiliza sin purificación adicional.

Ejemplo 143: [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 2-il]-amida de ácido 8-(2-Fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

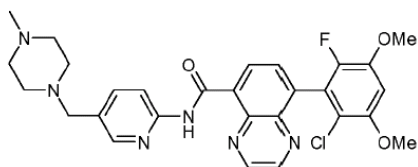


- 15 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 115 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2-fluoro- 3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 143.1), 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (Ejemplo 31; se purifican mediante cromatografía de columna de gel de sílice), y se agita la mezcla de reacción durante 1 h hasta reflujo. Compuesto del título: ESI-MS: 517.1 [M+H]⁺; t_R= 3.37 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.11 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

- 20 Etapa 143.1: etil éster de ácido 8-(2-Fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

- 25 Se agrega SelectFluor (105 mg, 0.30 mmol) a una solución fría (-5° C) de etil éster de ácido 8-(3,5-dimetoxifenil)-quinoxalina- 5-carboxílico (Etapa 115.1) (100 mg, 0.30 mmol) en CH₃CN (2 mL), bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente over 6 h y se agita a esa temperatura durante 12 h adicionales y se diluye en EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se separa y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 3:2) para proporcionar 50 mg del compuesto del título como un sólido casi blanco. Compuesto del título: ESI-MS: 357.2 [M+H]⁺; t_R= 4.58 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.24 (Hex/EtOAc, 3:2).

- 30 **Ejemplo 144:** [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)- piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



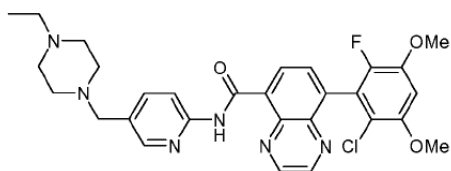
- 35 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 115 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2-cloro- 6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 144.1), 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (Ejemplo 31; se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice), 2 equivalentes de triemetil aluminio, se agita la mezcla de reacción durante 4 h a 80° C, se vierte en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM. Compuesto del título: ESI-MS: 551.1 [M+H]⁺; t_R= 3.50 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.20

(DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

Etapa 144.1: etil éster de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

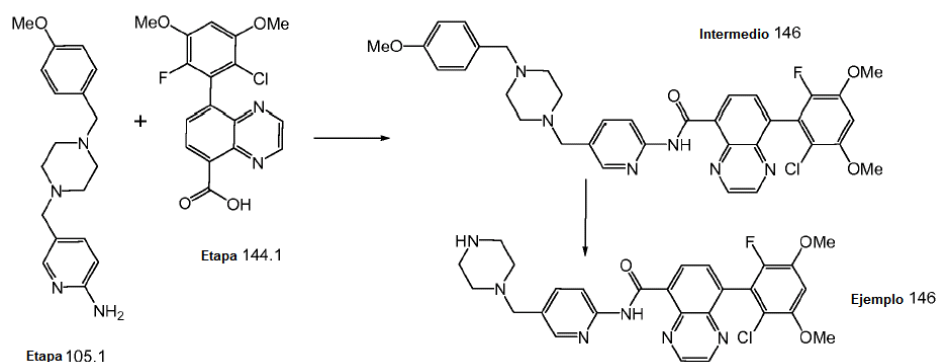
Se agrega en forma de gotas cloruro de sulfuro (0.35 mL, 4.33 mmol, 1.1 equiv.) en CH₃CN (10 mL) a una solución fría de (-30° C) de etil éster de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 143.1) (1.4 g, 3.93 mmol) en CH₃CN (40 mL). La mezcla de reacción se apaga mediante la adición de a solución saturada de NaHCO₃, se deja calentar a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se diluye en EtOAc y una solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se separa y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con H₂O y solución salina, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 3:2) para proporcionar 1.27 g del compuesto del título como un sólido blanco. Compuesto del título: ESI-MS: 391.1 [M+H]⁺; t_R = 4.71 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.12 (Hex/EtOAc, 3:2).

Ejemplo 145: [5-(4-etil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 115 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 144.1), 5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (Ejemplo 26.1; se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice), 2 equivalentes de trietil aluminio, se agita la mezcla de reacción durante 7 h a 80° C, se vierte en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM. Compuesto del título: ESI-MS: 564.8 [M+H]⁺; t_R = 3.57 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.25 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

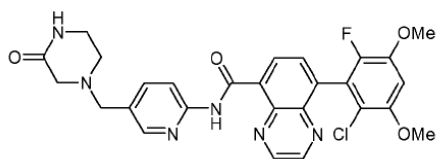
Ejemplo 146: 5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



El intermedio 146 se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 115 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 144.1), 5-[4-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamina (Etapa 105.1), 2 equivalentes de trietil aluminio, se agita la mezcla de reacción durante 4 h a 80° C, se vierte en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM: ESI-MS: 657.0 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.58 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

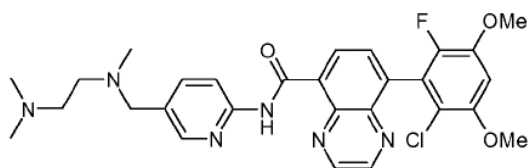
El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 105 pero se agita la mezcla de reacción durante 0.5 h a 120° C: ESI-MS: 537.0 [M+H]⁺; t_R = 3.38 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.05 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 91.5:7.5:1).

Ejemplo 147: [5-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



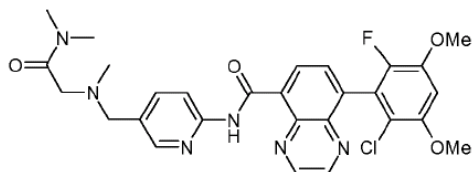
- 5 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 115 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2-cloro- 6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 144.1), 4-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-piperazin-2-ona (Etapa 103.1), 2 equivalentes de trietil aluminio, se agita la mezcla de reacción durante 6 h a 80° C, se vierte en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM. Compuesto del título: ESI-MS: 551.0 [M+H]⁺; t_R= 3.59 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.13 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

Ejemplo 148: 5-[[2-dimetilamino-etil-metil- amino]-metil]-piridin-2-il-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



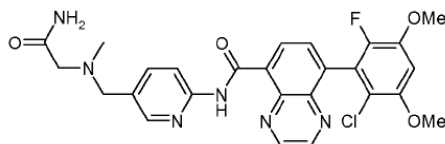
- 10 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 115 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2-cloro- 6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 144.1), N-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (preparado como se describe en el Ejemplo 26 pero utilizando N,N',N'-trimetil-etano-1,2- diamina en la Etapa 26.2 y se purifica mediante cromatografía de columna), 2 equivalentes de trietil aluminio, se agita la mezcla de reacción durante 5 h a 80° C, se vierte en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM. Compuesto del título: ESI-MS: 553.1 [M+H]⁺; t_R= 3.43 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.06 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

Ejemplo 149: {5-[(dimetilcarbamoilmetilmetil- amino)-metil]-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



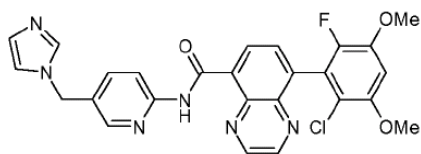
- 20 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2-cloro-6- fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 144.1), 2-[(6-amino-piridin-3-ilmetil)-metil- amino]-N,N-dimetil-acetamida (Etapa 119.1), se agita la mezcla de reacción durante 72 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESIMS: 583.0 [M+H]⁺; t_R= 4.02 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.36 (DCM/MeOH, 9:1).

25 **Ejemplo 150:** {5-[(carbamoilmetil-metilamino)- metil]-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



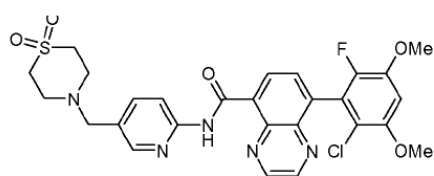
- 30 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 115 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2-cloro- 6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 144.1), 2-[(6-amino-piridin-3-ilmetil)-metil-amino]-acetamida (Etapa 118.1), 2 equivalentes de trietil aluminio, se agita la mezcla de reacción durante 6 h a 80° C y se vierte en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM. Compuesto del título: ESI-MS: 539.0 [M+H]⁺; t_R= 3.61 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.49 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 9:1).

Ejemplo 151: 5-imidazol-1-ilmetil-piridin- 2-il)-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



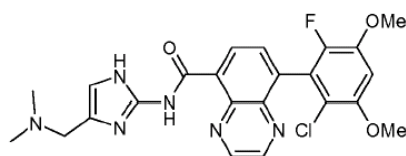
5 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 115 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2-cloro- 6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 144.1), 5-imidazol-1-ilmetil-piridin-2-ilamina (Etapa 120.1), 2 equivalentes de trietil aluminio, se agita la mezcla de reacción durante 3 h a 80° C y se vierte en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM. Compuesto del título: ESI-MS: 519.0 [M+H]⁺; t_R= 3.86 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.40 (DCM/MeOH, 9:1).

10 **Ejemplo 152:** [5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4- ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



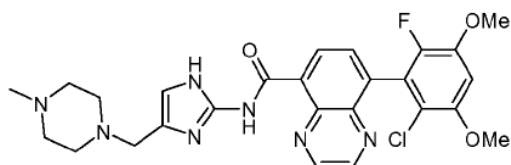
15 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 115 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2-cloro- 6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 144.1), 5-(1,1-dioxotiomorfolin-4-ilmetil)- piridin-2-ilamina (Etapa 104.1), 2 equivalentes de trietil aluminio, se agita la mezcla de reacción durante 6 h a 80° C, se vierte en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM. Compuesto del título: ESI-MS: 585.9 [M+H]⁺; t_R= 3.96 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.39 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

Ejemplo 153: (4-dimetilaminometil-1Himidazol- 2-il)-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



20 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2-cloro- 6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 144.1), níquel Raney y MeOH/THF (1:1) en lugar de paladio sobre carbono y MeOH en la Etapa 14.2, y dimetil-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-amina (Etapa 22.1) en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3. Compuesto del título: ESI-MS: 485.1 [M+H]⁺; t_R= 3.24 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.20 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 91.5:7.5:1).

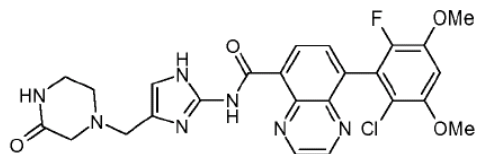
25 **Ejemplo 154:** [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)- 1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



30 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2-cloro- 6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 144.1), níquel Raney y MeOH/THF (1:1) en lugar de paladio sobre carbono y MeOH en la Etapa 14.2, y 1-metil-4-(2-nitro-1 H-imidazol-4-ilmetil)-piperazina (Etapa 20.1) en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3. Compuesto del título: ESI-MS: 540.0

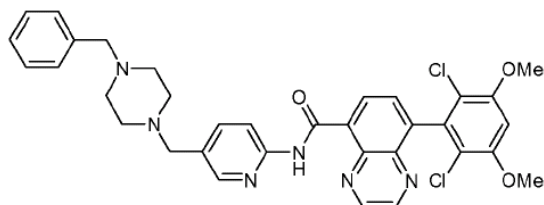
$[M+H]^+$; $t_R = 3.07$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0.23$ (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

Ejemplo 155: [4-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)- 1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



5 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2-cloro- 6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 144.1), níquel Raney y MeOH/THF (1:1) en lugar de paladio sobre carbono y MeOH en la Etapa 14.2, y 4-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperazin-2-ona (Etapa 142.1) en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3. Compuesto del título: ESI-MS: 540.0 $[M+H]^+$; $t_R = 3.18$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0.18$ (DCM/MeOH, 9:1).

10 **Ejemplo 156:** [5-(4-bencil-piperazin-1-ilmetil)- piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

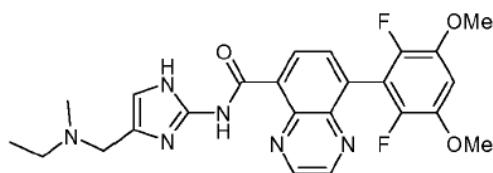


15 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando 5-(4-bencilpiperazin- 1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (Etapa 156.1) y se agita la mezcla de reacción durante 72 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESIMS: 643.0 $[M+H]^+$; $t_R = 4.02$ min (Sistema 1); TLC: $R_f = 0.55$ (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 156.1: 5-(4-Bencil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina

El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en las Etapas 100.1-100.2 pero utilizando 1- bencil-piperazina en la Etapa 100.2: ESI-MS: 283.2 $[M+H]^+$.

20 **Ejemplo 157:** {4-[(etil-metil-amino)-metil]-1Himidazol- 2-il}-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

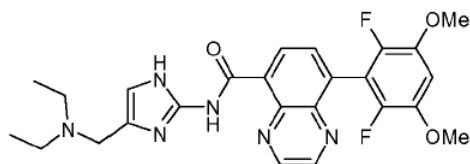


25 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2,6- difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 124.1) y se agita la mezcla de reacción durante 3 h a 70° C. Se utiliza etil-metil-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-amina (Etapa 157.1) en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3, y níquel Raney y MeOH/THF (1:1) en lugar de paladio sobre carbono y MeOH en la Etapa 14.2. Compuesto del título: ESI-MS: 483.9 $[M+H]^+$; TLC: $R_f = 0.10$ (DCM/MeOH, 9:1).

Etapa 157.1: Etil-metil-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-amina

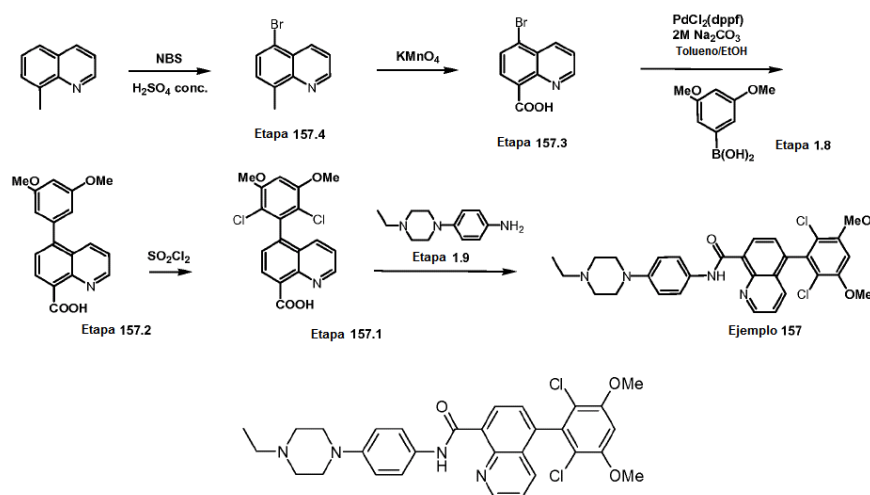
30 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 18.1 pero utilizando 2 equivalentes de 2-nitroimidazol, etil-metil-amina en lugar de dietil amina, y se agita la mezcla de reacción durante 72 h a 82° C. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 89:10:1, luego 84:15:1) para proporcionar una muestra impura del compuesto del título que se utiliza sin purificación adicional.

Ejemplo 158: (4-dietilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



5 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero se agita la mezcla de reacción a 70° C durante 7 h y utilizando etil éster de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 124.1). Se utiliza dietil-(2-nitro-1 H-imidazol-4-ilmetil)-amina (Etapa 18.1) en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3, y níquel Raney y MeOH/THF (1:1) en lugar de paladio sobre carbono y MeOH en la Etapa 14.2. Compuesto del título: ESIMS: 497.0 [M+H]⁺; t_R = 3.36 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.18 (DCM/MeOH/NH₃ ac, 91.5:7.5:1).

10 **Ejemplo 159:** [4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



15 Una mezcla de anhídrido propilfosfónico (50% en DMF, 0.41 mL, 0.70 mmol, 2 equiv.), ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8- carboxílico (Etapa 159.1) (132 mg, 0.35 mmol), 4-(4-etilpiperazin-1-il)-anilina (Etapa 1.9) (79 mg, 0.39 mmol, 1.1 equiv.), DMAP (3 mg), y Et₃N (0.49 mL, 3.5 mmol, 10 equiv.) en DMF (3 mL), se agita durante 16 h a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y H₂O. La capa acuosa se separa y se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante trituración en EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo: ESMS: 564.9 / 566.9 [M+H]⁺; t_R = 4.45 min (Sistema 1).

Etapa 159.1: ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico

20 Se agrega en forma de gotas cloruro de sulfurilo (0.1 mL, 1.19 mmol, 1.5 equiv.) a una suspensión fría (5° C) de ácido 5-(3,5- dimetoxi-fenil)-quinolina-8- carboxílico (Etapa 159.2) (245 mg, 0.79 mmol) en CH₃CN (5 mL). La mezcla de reacción se agita a 5° C durante 15 min, se apaga mediante la adición de H₂O (0.2 mL), y se concentra. La trituración del residuo en H₂O proporciona 270mg del compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 378.0 / 380.0 [M+H]⁺; t_R=4.48min (Sistema 1).

25 Etapa 159.2: ácido 5-(3,5-Dimetoxi-fenil)-quinolina-8- carboxílico

30 Una mezcla de ácido 3,5-dimetoxifenil borónico (217 mg, 1.19 mmol, 1.2 equiv.) (Etapa 1.8) en EtOH (0.5 mL) se agrega en forma de gotas a una mezcla de ácido 5-bromo-quinolina-8- carboxílico (Etapa 159.3) (250 mg, 0.99 mmol), PdCl₂ (dppf) (22mg, 0.03 mmol, 0.03 equiv.), Na₂CO₃ (solución 2M en H₂O, 1 mL, 3.97 mmol, 4 equiv) en tolueno (5mL) a 105° C, bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita a 105° C durante 1 h, se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc y H₂O, se basifica mediante la adición de una solución acuosa 2N de NaOH (2mL), se filtra a través de una almohadilla de celita y el filtrado se extrae con EtOAc. La capa acuosa se separa y se acidifica a pH 5. El precipitado resultante se recolecta mediante filtración por vacío para proporcionar

248 mg del compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS:310.1 [M+H]⁺; t_R=4.06min (Sistema 1).

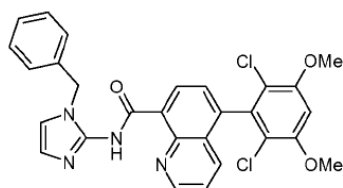
Etapa 159.3: ácido 5-Bromo-quinolina-8- carboxílico

Una solución de permanganato de potasio (18.2 g, 115.5 mmol, 2 equiv.) en H₂O (200 mL) se agrega a una solución caliente (110° C) de 5-bromo-8-metil-quinolina (Etapa 159.4) (12.8 g, 57.7 mmol) en piridina (120 mL). La mezcla de reacción se agita durante 10 min a 110° C y se filtra mientras está caliente. El residuo en el filtro se lava con H₂O y piridina. El filtrado se concentra para retirar piridina, se diluye con Et₂O y se basifica mediante la adición de una solución acuosa 2 N de NaOH (20 mL). La capa acuosa se separa y se hace ácida (pH 3) mediante la adición de una solución acuosa 2 N de HCl. El precipitado resultante se recolecta mediante filtración por vacío para proporcionar 1.45 g del compuesto del título como un sólido verde: ESI-MS: 251.9 / 253.9 [M+H]⁺; t_R= 3.56 min (Sistema 1).

Etapa 159.4: 5-Bromo-8-metil-quinolina

Se agrega en forma de porciones NBS (13.7 g, 76.9 mmol, 1.1 equiv.) a una solución fría (5° C) de 8-metil-quinolina (10 g, 69.9 mmol) en H₂SO₄ concentrado (150 mL). La mezcla de reacción se agita durante 18 h a 5° C, se diluye en hielo (300 mL) y se basifica mediante la adición de una solución acuosa de NaOH (10% en peso). El sólido blanco resultante se recolecta mediante filtración por vacío, se enjuaga con agua, y se disuelve en DCM. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra para proporcionar 15.2 g del compuesto del título como un sólido beige: ESI-MS: 221.9/223.9 [M+H]⁺; t_R= 3.59 min (Sistema 1).

Ejemplo 160: (1-bencil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 159 pero utilizando 1-bencil-1H-imidazol-2-ilamina (Etapa 160.1). Compuesto del título: ESI-MS: 532.9 [M+H]⁺; t_R= 4.75 min (Sistema 1).

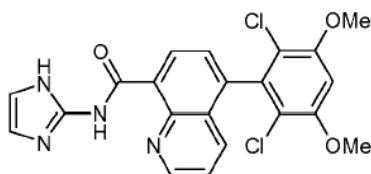
Etapa 160.1: 1-Bencil-1H-imidazol-2-ilamina

Una suspensión de 1-bencil-2-nitro-1H-imidazol (Etapa 160.2) (410 mg, 1.16 mmol) y níquel Raney (40 mg) en MeOH (10 mL) se agita durante 3 h a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celita y se concentra para proporcionar 345 mg del compuesto del título como un sólido marrón: ESI-MS: 173.9 [M+H]⁺; t_R= 2.02 min (Sistema 1).

Etapa 160.2: 1-Bencil-2-nitro-1 H-imidazol

Se agrega cloruro de bencilo (1.8 mL, 15.4 mmol, 1.2 equiv.) a una solución de 2-nitroimidazol (1.45 g, 12.8 mmol) y trietilamina (3.6 mL, 25.7 mmol, 2 equiv.) en DCM (40 mL). La mezcla de reacción se agita hasta reflujo durante 72 h, se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con DCM, se lava con H₂O y solución salina, se seca (sulfato de sodio), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 7:3) para proporcionar 1.31 g del compuesto del título como un sólido blanco: ES-MS: 204.0 [M+H]⁺; t_R= 3.72 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.22 (Hex/EtOAc, 7:3).

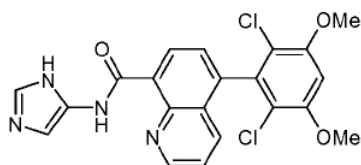
Ejemplo 161: (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



Una suspensión de (1-bencil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (Ejemplo 160) (100 mg, 1.16 mmol) e hidróxido de paladio (75 mg) en MeOH (5 mL) se agita durante 72 h a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra a través de una

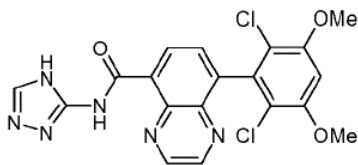
almohadilla de celita y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 1:4) seguido por trituración en Et₂O para proporcionar 15 mg del compuesto del título como un sólido amarillo: ES-MS: 442.9 [M+H]⁺; t_R= 4.05 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.08 (Hex/EtOAc, 1:4).

Ejemplo 162: (3H-imidazol-4-il-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



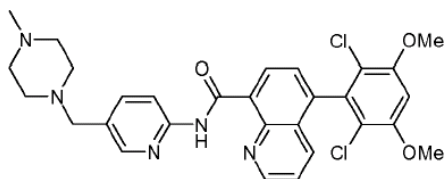
5 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (Etapa 159.1), se agita la mezcla de reacción durante 3 h a 70° C, y utilizando 4-nitro-imidazol en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3. Compuesto del título: ESI-MS: 442.9 [M+H]⁺; t_R= 3.93 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.17 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

10 **Ejemplo 163:** (4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



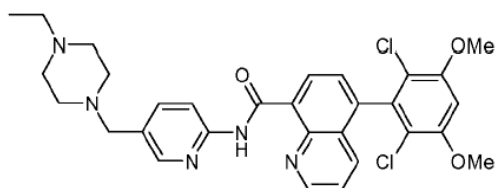
15 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (Etapa 159.1), se agita la mezcla de reacción durante 4 h a 70° C, y utilizando 3-nitro-1,2,4-triazol en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3. Compuesto del título: ESI-MS: 443.9 [M+H]⁺; t_R= 4.60 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.33 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

Ejemplo 164: [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



20 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (Etapa 159.1), 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (Ejemplo 31; se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice), y se agita la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 566.1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.22 (DCM/MeOH, 9:1).

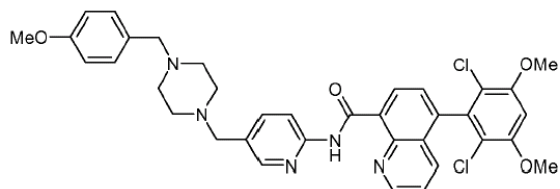
25 **Ejemplo 165:** [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando ácido 5-

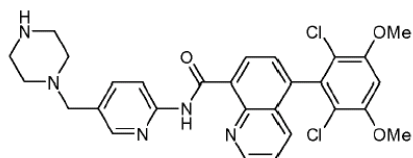
(2,6-dicloro- 3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8- carboxílico (Etapa 159.1), 5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (Etapa 26.1; se purifican mediante cromatografía de columna de gel de sílice), y se agita la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 580.1 [M+H]⁺; t_R= 3.80 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.27 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

- 5 **Ejemplo 166:** {5-[4-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1- ilmetil]-piridin-2-il}-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



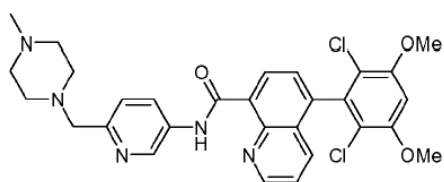
- 10 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando ácido 5-(2,6-dicloro- 3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8- carboxílico (Etapa 159.1), 5-[4-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin- 2-ilamina (Etapa 105.1) y se agita la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 672.0 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.25 (DCM/MeOH, 9:1).

Ejemplo 167: (5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2- il)-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



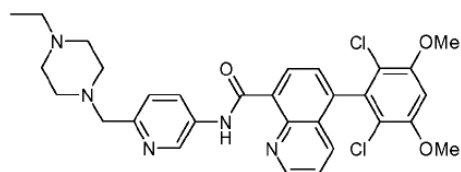
- 15 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 105 pero utilizando {5-[4-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2- il}-amida de ácido 5-(2,6- dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (Ejemplo 166) y se agita la mezcla de reacción durante 1 h a 120° C. Compuesto del título: ESI-MS: 552.1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.12 (DCM/MeOH, 9:1).

- 20 **Ejemplo 168:** [6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 3-il]-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



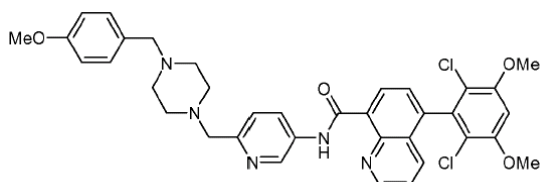
- 25 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando ácido 5-(2,6-dicloro- 3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8- carboxílico (Etapa 159.1), 6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamina (Etapa 39.1), y se agita la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 566.0 [M+H]⁺; t_R= 3.64 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.24 (DCM/MeOH, 9:1).

Ejemplo 169: [6-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 3-il]-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



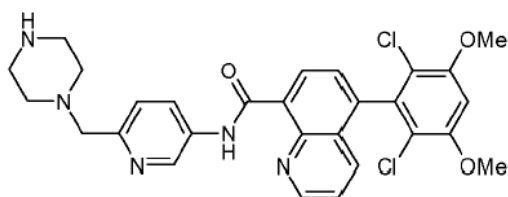
- 5 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (Etapa 159.1), 6-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-ilamina (preparado como se describe en el Ejemplo 39 pero utilizando N-etil-piperazina en la Etapa 39.2), y se agita la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 580.1 [M+H]⁺; t_R= 3.70 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.33 (DCM/MeOH, 9:1).

Ejemplo 170: {6-[4-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



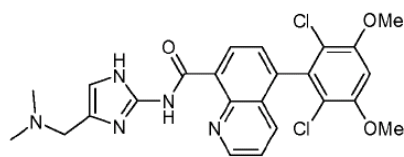
- 10 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (Etapa 159.1), 6-[4-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-ilamina (Etapa 111.1) y se agita la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 672.1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.45 (DCM/MeOH, 9:1).

Ejemplo 171: (6-piperazin-1-ilmetil-piridin-3-il)-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



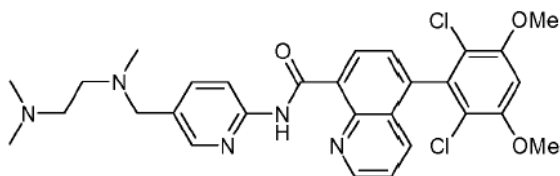
- 15 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 105 pero utilizando (6-piperazin-1-ilmetil-piridin-3-il)-amida de ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (Ejemplo 170) y se agita la mezcla de reacción durante 1 h a 120° C. Compuesto del título: ESI-MS: 552.0 [M+H]⁺; t_R= 3.57 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.12 (DCM/MeOH, 9:1).

- 20 **Ejemplo 172:** (4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



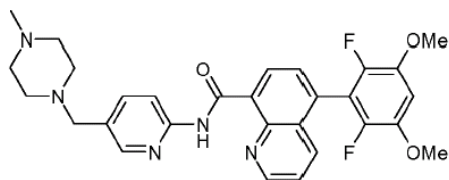
- 25 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (6-piperazin-1-ilmetil-piridin-3-il)-amida (Ejemplo 170), dimetil-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-amina (Etapa 22.1) en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3, y níquel Raney y MeOH/THF (1:1) en lugar de paladio sobre carbono y MeOH en la Etapa 14.2. Compuesto del título: ESI-MS: 500.0 [M+H]⁺; t_R= 3.50 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.20 (DCM/MeOH, 9:1).

Ejemplo 173: (5-[(2-dimetilamino-etil)-metilamino]-metil)-piridin-2-il)-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



- 5 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando ácido 5-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (6-piperazin-1-ilmetil-piridin-3-il)-amida (Ejemplo 170), N-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (preparado como se describe en el Ejemplo 26 pero utilizando N,N,N'-trimetil-etano-1,2-diamina en la Etapa 26.2), y se agita la mezcla de reacción durante 14 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 568.0 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.15 (DCM/MeOH, 9:1).

Ejemplo 174: [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 5-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



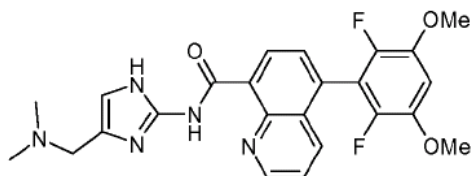
- 10 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 115 pero utilizando etil éster de ácido 5-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (Etapa 174.1), 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (Ejemplo 31; se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice), 2 equivalentes de trietil aluminio, se agita la mezcla de reacción durante 2 h a 80° C. Compuesto del título: ESI-MS: 534.1 [M+H]⁺; t_R = 3.56 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.14 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).
- 15 Etapa 174.1: etil éster de ácido 5-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico

- Se agrega SelectFluor (2.04 g, 5.8 mmol, 2 equiv.) a una solución fría (-5° C) de etil éster de ácido 5-(3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (Etapa 174.2) (970 mg, 2.9 mmol) en CH₃CN (40 mL), bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente, se agita a esa temperatura durante 6 h, se apaga mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se concentra. El residuo se diluye en EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se separa y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con H₂O y solución salina, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 3:2) seguido por trituración en Et₂O para proporcionar 257 mg del compuesto del título: ESI-MS: 374.0 [M+H]⁺; t_R = 3.81 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.13 (Hex/EtOAc, 3:2).
- 20

- 25 Etapa 174.2: etil éster de ácido 5-(3,5-Dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico

- Una mezcla de ácido 5-(3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (Etapa 159.2) (2 g), H₂SO₄ conc. (0.6 mL) y EtOH (100 mL) se agita hasta reflujo durante 30 h, se deja enfriar y se concentra. El residuo se diluye en EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se separa y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con H₂O y solución salina, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 3:2) para proporcionar 1.77 g del compuesto del título como un sólido blanco. Compuesto del título: ESI-MS: 338.2 [M+H]⁺; t_R = 3.81 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.29 (Hex/EtOAc, 3:2).
- 30

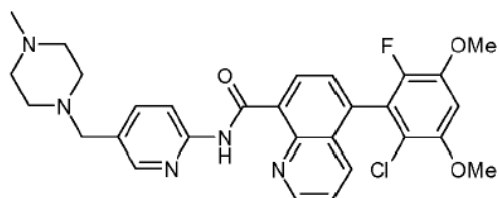
Ejemplo 175: (4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 5-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



35

- 5 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando etil éster de ácido 8-(2,6- difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 124.1), se agita la mezcla de reacción durante 7 h a 70° C, y se utiliza dimetil-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-amina (Etapa 22.1) en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3, y níquel Raney y MeOH/THF (1:1) en lugar de paladio sobre carbono y MeOH en la Etapa 14.2. Compuesto del título: ESI-MS: 468.1 [M+H]⁺; t_R= 3.29 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.18 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 91.5:7.5:1).

Ejemplo 176: [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)- piridin-2-il]-amida de ácido 5-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



- 10 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en la Etapa 14.1 pero utilizando ácido 5-(2-cloro-6- fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (Etapa 176.1), 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (Ejemplo 31; se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice), y se agita la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ESI-MS: 550.1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.20 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

- 15 Etapa 176.1: ácido 5-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico

- 20 Una mezcla de etil éster de ácido 5-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (Etapa 176.2) (235 mg, 0.60 mmol), una solución acuosa 2 N de LiOH (3 mL) y THF (3 mL) se agita durante 20 h a temperatura ambiente, se diluye con H₂O y se extrae con Et₂O. La capa acuosa se acidifica a pH 4 mediante la adición de una solución acuosa 2 N de HCl. El precipitado blanco resultante se recolecta mediante filtración por vacío proporcionando 210 mg del compuesto del título: ESI-MS: 362.1 [M+H]⁺; t_R= 4.24 min (Sistema 1).

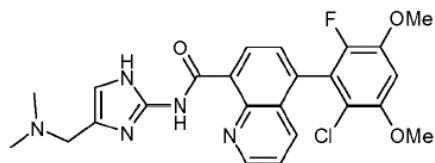
Etapa 176.2: etil éster de ácido 5-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico

- 25 Se agrega en forma de gotas cloruro de sulfurilo (75 µL, 0.93 mmol) a una solución fría (-20° C) de etil éster de ácido 5-(2-fluoro-3,5-dimetoxifenil)- quinolina-8-carboxílico (Etapa 176.3) (330 mg, 0.93 mmol) en CH₃CN (6 mL). La mezcla de reacción se agita durante 10 min a -20° C, se apaga mediante la adición de una solución saturada de NaHCO₃, y se concentra. El residuo se diluye en EtOAc y una solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se separa y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con H₂O y solución salina, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 3:2) para proporcionar 240 mg del compuesto del título como un sólido blanco. Compuesto del título: ESI-MS: 390.1 [M+H]⁺; t_R= 3.98 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.15 (Hex/EtOAc, 3:2).

- 30 Etapa 176.3: etil éster de ácido 5-(2-Fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico

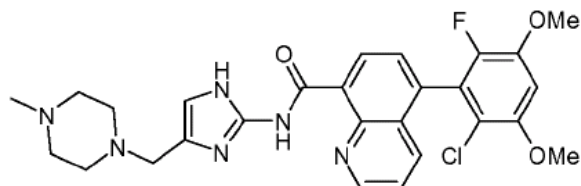
- 35 Se agrega SelectFluor (2.04 g, 5.8 mmol, 2 equiv.) a una solución fría (-5° C) de etil éster de ácido 5-(3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina- 8-carboxílico (Etapa 174.2) (970 mg, 2.9 mmol) en CH₃CN (40 mL), bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente, se agita a esa temperatura durante 6 h, se apaga mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se concentra. El residuo se diluye en EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se separa y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 3:2) seguido por trituración en Et₂O para proporcionar 355 mg del compuesto del título: ESI-MS: 356.2 [M+H]⁺; t_R= 3.80 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.18 (Hex/EtOAc, 3:2).

- 40 **Ejemplo 177:** (4-dimetilaminometil-1H-imidazol- 2-il)-amida de ácido 5-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



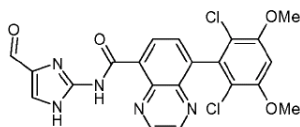
5 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando ácido 5-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (Etapa 176.1), se agita la mezcla de reacción durante 8 h a 70° C, y utilizando dimetil-(2-nitro-1 H-imidazol-4-ilmetil)-amina (Etapa 22.1) en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3, y níquel Raney y MeOH/THF (1:1) en lugar de paladio sobre carbono y MeOH en la Etapa 14.2. Compuesto del título: ESI-MS: 484.1 [M+H]⁺; t_R= 3.39 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.15 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 91.5:7.5:1).

Ejemplo 178: [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)- 1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 5-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico



10 El compuesto del título se prepara en analogía a los procedimientos descritos en el Ejemplo 14 pero utilizando ácido 5-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico (Etapa 176.1), se agita la mezcla de reacción durante 8 h a 70° C, y utilizando 1-metil-4-(2-nitro-1H-imidazol-4-ilmetil)-piperazina (Etapa 20.1) en lugar de 2-nitroimidazol en la Etapa 14.3, y níquel Raney y MeOH/THF (1:1) en lugar de paladio sobre carbono y MeOH en la Etapa 14.2. Compuesto del título: ESI-MS: 539.1 [M+H]⁺; t_R= 3.33 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.22 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 94:5:1).

Ejemplo 179: (4-formil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



20 Una mezcla de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (300 mg, 0.791 mmol) (Etapa 179.1), tert-buil éster de ácido 2-amino-4-dietoximetil-imidazol-1-carboxílico (226 mg, 0.791 mmol) (Etapa 179.8), TBTU (305 mg, 0.949 mmol, 1.2 equiv.) y DIEA (409 mg, 3.17 mmol, 4 equiv.) en DMF (6 mL) se agita durante 48 h a temperatura ambiente. Después de la adición adicional de tert-buil éster de ácido 2-amino-4-dietoximetil-imidazol-1-carboxílico (80 mg, 0.280 mmol) (Etapa 179.8), la mezcla de reacción se agita durante 72 h adicionales a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc/H₂O y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/Hex, 1:1) para proporcionar 470 mg de una mezcla de productos. Parte de esta mezcla (280 mg) se disuelve en acetona (3 mL) y H₂O (2 mL) y se trata con PPTS (10.9 mg). La mezcla de reacción se agita durante 7 h a temperatura ambiente, se calienta a 50° C, se agita durante 20 h, se deja enfriar a temperatura ambiente y se diluye con EtOAc/H₂O. El precipitado amarillo resultante se recolecta mediante filtración por vacío y se seca para proporcionar 128 mg del compuesto del título: ES-MS: 472 [M+H]⁺; t_R= 4.16 min (Sistema 1).

30 Etapa 179.1: ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

35 Se agrega en forma de gotas cloruro de sulfurilo (1.7 mL, 21.3 mmol, 2 equiv.) a una suspensión fría (5° C) de ácido 8-(3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 179.2) (3.3 g, 10.6 mmol) en CH₃CN (30 mL). La mezcla de reacción se agita a 5° C durante 2 h, se apaga mediante la adición de H₂O, y se concentra. La trituration del residuo en H₂O proporciona 4.0 g del compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 379 [M+H]⁺; t_R= 4.54 min (Sistema 1).

Etapa 179.2: ácido 8-(3,5-Dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

5 Se agrega KOH (6.0 g, 107 mmol, 10 equiv.) a 8-(3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrilo (Etapa 179.3) (3.12 g, 10.7 mmol) en etilenglicol (30 mL). La mezcla de reacción se agita a 150° C durante 3 h (se obtiene una solución), se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con Et₂O/ H₂O, y se extrae con Et₂O. La fase acuosa se acidifica a pH 5 mediante la adición de HCl. La filtración por vacío de la suspensión resultante proporciona 3.3 g del compuesto del título como un sólido amarillo: ESIMS: 311 [M+H]⁺; t_R= 4.34 min (Sistema 1).

Etapa 179.3: 8-(3,5-Dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carbonitrilo

10 Una mezcla de 5-bromo-8-(3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina (Etapa 179.4) (4.54 g, 13.2 mmol) y CuCN (1.54 g, 17.1 mmol, 1.3 equiv.) en NMP (50 mL) se agita durante 2 h a 180° C, bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc/(10% de solución acuosa de etilendiamina) (150 mL), y se filtra para proporcionar 1.19 g (tanda 1) del compuesto del título como un sólido amarillo. El filtrado se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se tritura en EtOAc para proporcionar 2.31 g (tanda 2) del compuesto del título: ESI-MS: 292 [M+H]⁺; t_R= 4.53 min (Sistema 1).

Etapa 179.4: 5-Bromo-8-(3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina

15 Una mezcla de ácido 3,5-dimetoxifenil borónico (3.38 g, 18.6 mmol) en EtOH (15 mL) se agrega en forma de gotas a una mezcla de 5,8-dibromo-quinoxalina (Etapa 179.5) (10.7 g, 37.1 mmol, 2 equiv.), PdCl₂ (dppf) (530 mg, 0.7 mmol, 0.03 equiv.), Na₂CO₃ (solución 2 M en H₂O, 37 mL, 74.3 mmol, 4 equiv.) en tolueno (100 mL) a 105° C, bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita a 105° C durante 2 h, se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc y H₂O, se filtra a través de una almohadilla de celita y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante trituración en DCM, seguido por cromatografía de columna de gel de sílice (Hex/EtOAc, 4:1) para proporcionar 4.54 g del compuesto del título como un sólido amarillo: ES-MS: 345 [M+H]⁺; t_R= 5.13 min (Sistema 1); R_f = 0.17 (Hex/EtOAc, 4:1).

Etapa 179.5: 5,8-Dibromo-quinoxalina

25 Se agrega 40% de solución acuosa de glioxal (8.8 M, 6.3 mL, 55.1 mmol, 1.3 equiv.) a una suspensión de 3,6-dibromo-benceno-1,2-diamina (Etapa 179.6) (11.3 g, 42.4 mmol) en EtOH (280 mL). La mezcla de reacción se calienta hasta reflujo durante 3 h y se deja enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La filtración por vacío de la mezcla de reacción proporciona 9.7 g del compuesto del título como un sólido amarillo: APCI-MS: 286/288/291 [M-1]⁻; t_R= 4.40 min (Sistema 1).

30 Etapa 179.6: 3,6-Dibromo-benceno-1,2-diamina

35 Se agrega en forma de porciones NaBH₄ (26 g, 680 mmol, 10 equiv.) (2h) a una suspensión vigorosamente agitada de 4,7-dibromobenzo [1,2,5]tiadiazol (Etapa 179.7) (20 g, 68.0 mmol) en EtOH (400 mL), bajo una atmósfera de nitrógeno y se mantiene la temperatura interna por debajo de 15° C. La mezcla de reacción se deja calentar a 30° C, se agita durante 1 h, se enfría a 5° C, se apaga mediante la adición de H₂O (50 mL), y se concentra. El residuo se diluye con Et₂O/H₂O. La suspensión resultante se filtra y el filtrado se extrae con Et₂O. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se tritura en Hexano para proporcionar 12 g del compuesto del título como un sólido blanco: ESI-MS: 263 / 265 / 267 [M-H]⁻; t_R= 4.20 min (Sistema 1).

Etapa 179.7: 4,7-Dibromo-benzo[1,2,5]tiadiazol

40 Se agrega bromo (18.6 mL, 265 mmol, 1.2 equiv.) hasta una solución de reflujo de 1,2,5-benzotiazol (30 g, 220 mmol) en HBr (48% en H₂O, 150 mL). La mezcla de reacción se agita durante 4 h hasta reflujo y se deja enfriar a temperatura ambiente. El sólido resultante se recolecta mediante filtración por vacío, se lava con H₂O, se seca bajo vacío, y se tritura en MeOH para proporcionar 63 g del compuesto del título como un sólido casi blanco: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.00 (s, 2H); t_R= 5.05 min (Sistema 1).

Etapa 179.8: tert-butil éster de ácido 2-Amino-4-dietoximetil-imidazol-1-carboxílico

45 Una mezcla de 3-bromo-1,1-dietoxi-propan-2-ona (21.3 g, 95 mmol) (Etapa 179.9) y N-tert-butoxicarbonilguanidina (45.3 g, 284 mmol, 3 equiv.) (Etapa 179.10) se agita a 50° C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentra, se diluye en EtOAc/H₂O y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con agua y solución salina, se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/EtOAc, 3:7) seguido por trituración en Et₂O para proporcionar 11.3 g del compuesto del título como un sólido blanco: ES-MS: 286 [M+H]⁺; R_f = 0.34 (DCM/EtOAc, 3:7).

50

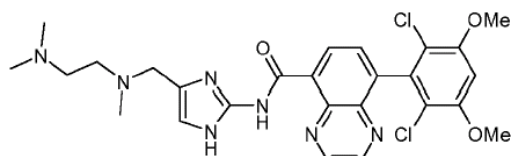
Etapa 179.9: 3-Bromo-1,1-dietoxi-propan-2-ona

- 5 Se agrega bromuro de cobre (II) (159 g, 711 mmol, 2.1 equiv.) a una solución mecánicamente agitada de aldehído dimetil acetal pirúvico (40 g, 339 mmol) en EtOAc (1.5 L) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta hasta reflujo, se agita durante 3 h, se enfría hasta temperatura ambiente, se apaga mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (500 mL), se agita durante 30 min y se filtra a través de una almohadilla de celita. El filtrado se extrae con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavan con H₂O y solución salina, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. El residuo se purifica mediante destilación para proporcionar 22.4 g del compuesto del título como un aceite amarillo: ES-MS: 223 / 225 [M+H]⁺; bp: 80° C/40 mmbar.

Etapa 179.10: N-tert-Butoxicarbonilguanidina

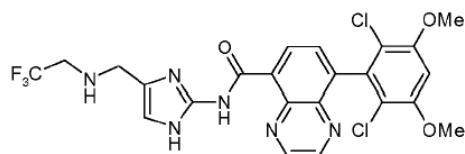
- 10 Se agrega clorhidrato de guanidina (175 g, 1833 mmol, 4 equiv.) a una solución de NaOH (147 g, 3666 mmol, 8 equiv.) en H₂O (360 mL), en forma de porciones y se mantiene la temperatura interna alrededor de 0° C. Luego se agrega anhídrido de tert-butoxicarbonilo (100 g, 458 mmol) en acetona (1.5 L) durante 2 h y la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente durante 14 h. La acetona se retira bajo vacío y la mezcla acuosa resultante se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra para proporcionar 61.6 g del compuesto del título como un sólido blanco: ES-MS: 160 [M+H]⁺.

- 15 **Ejemplo 180:** (4-[(2-dimetilamino-etil)-metilamino]-metil)-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



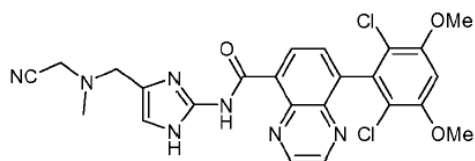
- 20 Se agrega triacetoxiborohidruro de sodio (168 mg, 0.794 mmol, 3 equiv.) a una suspensión de (4-formil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (125 mg, 0.265 mmol) (Ejemplo 179) y N,N,N'-trimetiletilenodiamina (81 mg, 0.792 mmol, 3 equiv.) en DCM (4 mL) a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita durante 18 h a temperatura ambiente, se diluye en DCM/H₂O y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃ ac, 94:5:1) seguido por trituración en Et₂O para proporcionar 88 mg del compuesto del título como un sólido amarillo: ES-MS: 558 [M+H]⁺; t_R= 3.14 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.05 (DCM/MeOH/NH₃ ac, 94:5:1).
- 25

Ejemplo 181: {4-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



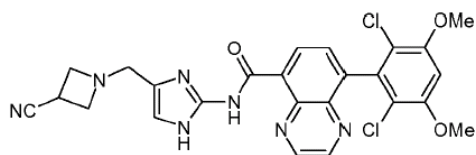
- 30 Se agrega triacetoxiborohidruro de sodio (101 mg, 0.476 mmol, 3 equiv.) a una suspensión de (4-formil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (75 mg, 0.159 mmol) y trifluoroetilamina (15 ml, 0.188 mmol), 1.18 equiv.) en DCM (3 mL) a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita durante 18 h a temperatura ambiente, se apaga mediante la adición de H₂O y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃ ac, 98:1:1) seguido por trituración en Et₂O para proporcionar 55 mg del compuesto del título como un sólido amarillo: ES-MS: 555 [M+H]⁺; t_R= 3.78 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.55 (DCM/MeOH, 9:1).
- 35

Ejemplo 182: {4-[(cianometil-metil-amino)-metil]-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



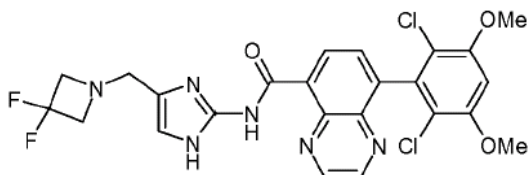
El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 181 pero utilizando clorhidrato de etilaminoacetronitrilo en lugar de trifluoroetilamina. Compuesto del título: ES-MS: 526 / 528 $[M+H]^+$; t_R = 3.88 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.24 (DCM/MeOH, 9:1).

- 5 **Ejemplo 183:** [4-(3-cianoazetidino-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-quinoxalina-5-carboxílico



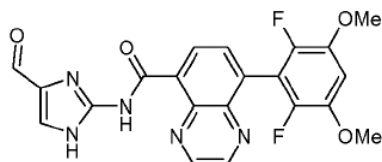
- 10 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 181 pero utilizando clorhidrato de etilaminoacetronitrilo en lugar de trifluoroetilamina. Compuesto del título: ES-MS: 538/540 $[M+H]^+$; t_R = 3.49 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.48 (DCM/MeOH, 9:1).

Ejemplo 184: [4-(3,3-difluoroazetidino-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-quinoxalina-5-carboxílico



- 15 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 180 pero utilizando clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (1.2 equiv.) en lugar de N,N,N'-trimetiletilenodiamina y se agita la mezcla de reacción durante 72 h a temperatura ambiente. Compuesto del título: ES-MS: 549/551 $[M+H]^+$; t_R = 3.65 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.55 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 91.5:7.5:1).

Ejemplo 185: (4-formil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-quinoxalina-5-carboxílico



- 20 Una mezcla de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-quinoxalina-5-carboxílico (200 mg, 0.578 mmol) (Etapa 185.1), 2-amino-4-dietoximetil-imidazol-1-carboxílico tert-butil éster de ácido (198 mg, 0.693 mmol, 1.2 equiv.) (Etapa 179.8), TBTU (223 mg, 0.693 mmol, 1.2 equiv.), DIEA (74.7 mg, 0.578 mmol) en DMF (4 mL) se agita durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye en EtOAc/H₂O y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con H₂O y solución salina, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. La espuma amarilla resultante (405 mg)
- 25 se disuelve en acetona (5 mL) y H₂O (3 mL) y se trata con PPTS (30 mg). La mezcla de reacción se calienta a 50° C, se agita durante 2 h, se deja enfriar a temperatura ambiente y se diluye con EtOAc/H₂O. El precipitado amarillo resultante se recolecta mediante filtración por vacío y se seca para proporcionar 174 mg del compuesto del título: ES-MS: 440 $[M+H]^+$; t_R = 3.89 min (Sistema 1).

Etapa 185.1: ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

Una mezcla de etil éster de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (885 mg, 2.37 mmol) (Etapa 185.2), una solución acuosa 2N de LiOH (8 mL) y THF (8 mL) se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se retira bajo vacío THF. La mezcla resultante se diluye con Et₂O/H₂O. La capa acuosa se separa y se extrae con Et₂O. La capa acuosa se acidifica a pH 6 mediante la adición de una solución acuosa 2N de HCl. El precipitado amarillo resultante se recolecta mediante filtración por vacío y se seca para proporcionar 701 mg del compuesto del título: ESI-MS: 347 [M+H]⁺; t_R = 3.16 min (Sistema 1)

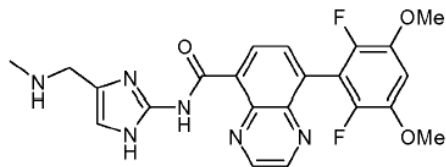
Etapa 185.2: etil éster de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

Se agrega tetrafluoroborato de 2,6-dicloro-1-fluoropiridinio (13.9 g, 54.6 mmol, 1.8 equiv.) a una solución fría (-5° C) de etil éster de ácido 8-(3,5-Dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 185.3) (10.1 g, 29.9 mmol) en CH₃CN (100 mL). La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente durante la noche, se enfría a 5° C y se apaga mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL). El solvente orgánico se retira in vacuo y la capa residual se diluye en EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se separa y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con H₂O y solución salina, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Varias purificaciones mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/Hex/Et₂O, 1:3:6) proporcionan 2.93 g del compuesto del título como un sólido blanco. Compuesto del título: ESI-MS: 375 [M+H]⁺; t_R = 4.60 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.19 (DCM/Hex/Et₂O, 1:3:6).

Etapa 185.3: etil éster de ácido 8-(3,5-Dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

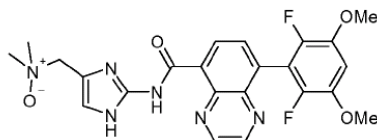
Una mezcla de ácido 8-(3,5-Dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (Etapa 179.2) (10 g), H₂SO₄ conc. (3 mL) y EtOH (500 mL) se agita hasta reflujo durante 7 h, se deja enfriar y se concentra. El residuo se diluye en EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se separa y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con H₂O y solución salina, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran para proporcionar 10.1 g del compuesto del título como un sólido beige. Compuesto del título: ESI-MS: 339 [M-H]⁻; t_R = 4.72 min (Sistema 1).

Ejemplo 186: (4-metilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



Se agrega triacetoxiborohidruro de sodio (72.4 mg, 0.341 mmol, 1.5 equiv.) a una suspensión de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (4-formil-1H-imidazol-2-il)-amida (100 mg, 0.228 mmol) (Ejemplo 185) y metilamina (40% en peso en H₂O, 40 mL, 0.455 mmol, 2 equiv.) en DCM (4 mL) a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita durante 4 h a temperatura ambiente. Después de la adición adicional de triacetoxiborohidruro de sodio (72.4 mg, 0.341 mmol, 1.5 equiv.), la mezcla de reacción se agita durante 16 h adicionales a temperatura ambiente. Luego, se agregan metilamina (50 mL) y triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg). La mezcla de reacción se agita durante 4 h a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc/solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃ ac, 91.5:7.5:1) para proporcionar 41 mg del compuesto del título como un sólido amarillo: ES-MS: 455 [M+H]⁺; t_R = 3.00 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.10 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 91.5:7.5:1).

Ejemplo 187: (4-N,N-dimetil-N-oxidil-aminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



5 Una mezcla de (4-dimetilaminometil-1Himidazol- 2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico (30 mg, 0.64 mmol) (Etapa 187.1) y mCPBA (20.1 g, 0.064 mmol) se agita durante 30 min a 5° C, se diluye con DCM/solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae con DCM/MeOH (9:1, v/v). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM/Me- OH/NH₃ ac, 89:10:1) para proporcionar 20 mg del compuesto del título como un sólido amarillo: ES-MS: 485 [M+H]⁺; t_R= 3.21 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.05 (DCM/MeOH/NH₃^{ac}, 89:10:1).

Etapa 187.1: (4-dimetilaminometil-1H-imidazol- 2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

10 El compuesto del título se prepara en analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 180 pero utilizando clorhidrato de dimetilamina (1.5 equiv.) en lugar de N,N,N'-trimetiletilenodiamina y (4-formil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina- 5- carboxílico (Ejemplo 7). Compuesto del título: ES-MS: 469 [M+H]⁺; t_R= 3.14 min (Sistema 1); TLC: R_f = 0.22 (DCM/MeOH/NH₃ ac, 91.5:7.5:1).

Se proporcionan datos 1 H RMN para los ejemplos seleccionados en la siguiente tabla:

Ejemplo	Datos de ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆)
81	δ (ppm): 2.11 (s, 6 H), 2.14 (s, 3 H), 2.30 - 2.46 (m, 4 H), 3.49 (s, 2 H), 3.98 (s, 6 H), 7.05 (s, 1 H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.35 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 8.76 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 12.70 (s, 1 H)
92	δ (ppm): 0.96 (t, J=7.23 Hz, 3 H), 2.28 (q, J=7.43 Hz, 2 H), 2.30-2.60 (m, 8 H), 3.47 (s, 2 H), 3.92 (s, 6 H), 7.15 (t, J=8.41 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J=8.60, 2.35 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=7.82 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=1.56 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=8.60 Hz, 1 H), 8.71 (d, J=7.82 Hz, 1 H), 9.10 (d, J=1.56 Hz, 1 H), 9.20 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 12.59 (s, 1 H)
122	δ (ppm): 2.15 (s, 3 H), 2.20-2.58 (m, 8 H), 2.59 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 3.47 (s, 2 H), 3.98 (s, 6 H), 7.04 (s, 1 H), 7.75 (d, J=7.82 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=8.60 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.35 (d, J=8.60 Hz, 1 H), 8.70 (d, J=7.82 Hz, 1 H), 13.43 (s, 1 H)
127	δ (ppm): 2.14 (s, 6 H), 3.32 (s, 2 H), 3.92 (s, 6 H), 6.67 (br s, 1 H), 7.15 (t, J=8.41 Hz, 1 H), 8.10 (d, J=7.82 Hz, 1 H), 8.62 (d, J=7.43 Hz, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H)
135	δ (ppm): 2.38 (br s, 4 H), 3.31 (s, 2 H), 3.55 (br s, 4 H), 3.92 (s, 6 H), 6.74 (br s, 1 H), 7.15 (t, J=8.41 Hz, 1 H), 8.10 (d, J=7.43 Hz, 1 H), 8.64 (br. s., 1 H), 9.10 (s, 1 H), 9.19 (br s, 1 H), 11.77 (br s, 1 H), 12.68 (br s, 1 H)
141	δ (ppm): 2.12 (s, 3 H), 2.20-2.50 (m, 8 H), 3.32 (s, 2 H), 3.92 (s, 6 H), 6.69 (br s, 1 H), 7.15 (t, J=8.41 Hz, 1 H), 8.10 (d, J=7.43 Hz, 1 H), 8.63 (d, J=7.04 Hz, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H)
142	δ (ppm): 2.58 (br s, 2 H), 2.94 (s, 2 H), 3.13 (br s, 2 H), 3.41 (br s, 2 H), 3.92 (s, 6 H), 6.79 (brs, 1 H), 7.15 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.71 (brs, 1 H), 8.10 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.63 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 9.19 (brs, 1 H), 11.81 (brs, 1 H), 12.68 (br s, 1 H)
145	δ (ppm): 0.96 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 1.90-2.70 (m, 10 H), 3.47 (s, 2 H) 3.95 (br s, 6 H), 7.10 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.34 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.73 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 12.64 (s, 1 H)
152	δ (ppm): 2.70-3.20 (m, 8 H), 3.70 (s, 2 H), 3.95 (d, J=3.13 Hz, 6 H), 7.10 (d, J=7.82 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=8.60 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=7.43 Hz, 1 H), 8.25 - 8.48 (m, 2 H), 8.72 (d, J=7.43 Hz, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 12.65 (s, 1 H)
155	δ (ppm): 2.58 (br s, 2 H), 2.94 (s, 2 H), 3.13 (br s, 2 H), 3.42 (br s, 2 H), 3.95 (s, 6 H), 6.79 (br s, 1 H), 7.10 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.70 (br s, 1 H), 8.02 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 8.64 (br s, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 11.81 (br s, 1 H), 12.71 (br s, 1 H)

ES 2 554 513 T3

Ejemplo	Datos de ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆)
157	δ (ppm): 1.00 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 2.38 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H), 3.39 (br s, 2 H), 3.92 (s, 6 H), 6.68 (br s, 1 H), 7.15 (t, $J=8.2$ Hz, 1 H), 8.10 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 8.63 (d, $J=7.4$ Hz, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H)
158	δ (ppm): 0.98 (t, $J=7.04$ Hz, 6 H), 2.36 - 2.57 (m, 4 H), 3.46 (br s, 2 H), 3.92 (s, 6 H), 6.68 (br s, 1 H), 7.15 (t, $J=8.21$ Hz, 1 H), 8.09 (d, $J=7.43$ Hz, 1 H), 8.62 (d, $J=7.43$ Hz, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H)
177	^1H RMN (600 MHz) δ (ppm): 2.20 (br s, 6 H), 3.45 (br s, 2 H), 3.99 (s, 6 H), 6.75 (br s, 1 H), 7.19 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H), 7.75 (dd, $J=8.3, 4.0$ Hz, 1 H), 7.82 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 8.80 (br s, 1 H), 9.22 (br s, 1 H), 11.77 (br s, 1 H), 13.88 (br s, 1 H)
178	^1H RMN (600 Mz) δ (ppm): 2.16 (s, 3 H), 2.33 - 2.49 (m, 8 H), 3.34 (br s, 2 H), 3.99 (d, $J=5.0$ Hz, 6 H), 6.74 (br s, 1 H), 7.19 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H), 7.75 (dd, $J=8.5, 4.2$ Hz, 1 H), 7.82 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.80 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H), 9.23 (br s, 1 H), 11.76 (br s, 1 H), 13.86 (br s, 1 H)
180	δ (ppm): 2.07 - 2.23 (m, 9 H), 2.32 - 2.39 (m, 2 H), 2.39 - 2.46 (m, 2 H), 3.42 (br s, 2 H), 3.98 (s, 6 H), 6.67 (br s, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.92 (d, $J=7.43$ Hz, 1 H), 8.67 (d, $J=7.82$ Hz, 1 H), 9.05 (d, $J=1.56$ Hz, 1 H), 9.16 (d, $J=1.56$ Hz, 1 H)
183	δ (ppm): 3.30-4.20 (m, 13 H), 6.72 (br s, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.92 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 8.67 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 11.77 (br s, 1 H), 12.73 (br s, 1 H)
186	δ (ppm): 2.25 (s, 3 H), 3.52 (br s, 2 H), 3.92 (s, 6 H), 6.65 (br s, 1 H), 7.15 (t, $J=8.21$ Hz, 1 H), 8.10 (d, $J=7.43$ Hz, 1 H), 8.63 (d, $J=7.43$ Hz, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H)
br: amplio; s: singulete; d: doblete; t: triplete; q: cuartete; Hz: Hertz; ppm: partes por millón	

Se miden los espectros de ^1H -RMN en un espectrómetro Varian Mercury 400 o en un espectrómetro Bruker Avance 600.

Ejemplo 188: Formulaciones farmacéuticas

5 Ejemplo 188.1: Cápsulas Blandas

Se preparan 5000 cápsulas de gelatina blanda, cada una comprende como ingrediente activo 0.05 g de uno cualquiera de los compuestos de la fórmula (I) mencionados en uno cualquiera de los ejemplos anteriores como sigue: se suspende 250 g de ingrediente activo pulverizado en 2 litros de Lauroglykol* (laurato de propilenglicol, Gattefossé S.A., Saint Priest, Francia) y se muele en un pulverizador húmedo para producir un tamaño de partícula de aproximadamente 1 a 3 mm. Luego se introducen 0.419 g porciones de la mezcla en cápsulas de gelatina blanda utilizando una máquina de relleno de cápsula.

10 Ejemplo 188.2: Comprimidos

Los comprimidos, que comprenden, como ingrediente activo 100 mg de uno cualquiera de los compuestos de la fórmula (I) mencionados en uno cualquiera de los ejemplos anteriores se preparan con la siguiente composición de acuerdo con procedimientos estándar.

Compuesto (I)	100 mg
Lactosa cristalina	240 mg
Avicel	80 mg

PVPPXL	20 mg
Aerosil	2 mg
Estearato de magnesio	5 mg

El ingrediente activo se mezcla con los materiales portadores y se comprime por medio de una máquina de comprimido (Korsch EKO, diámetro de sello 10 mm). Avicel® es celulosa microcristalina (FMC, Philadelphia, USA). PVPPXL es povidona, entrecruzada (BASF, Alemania). Aerosil® es dióxido de sílice (Degussa, Alemania).

Ejemplo 189: Ensayos de actividades de proteína quinasa

- 5 Los compuestos seleccionados de la fórmula (I) se evalúan para medir su capacidad de inhibir las proteínas quinasa como se describe aquí.

Ejemplo 189.1: Actividades de proteína quinasa medidas por un ensayo radiométrico

Configuración de ensayo genérico: Se miden actividades de enzima al mezclar 10 μ L de una solución del compuesto concentrado 3 veces o control con 10 μ L de la mezcla de sustrato correspondiente (sustrato peptídico, ATP y [γ - 33 P]ATP). Las reacciones se inician mediante la adición de 10 μ L de una solución concentrada dos veces de la enzima respectiva en regulador de ensayo. Las concentraciones finales de los componentes de ensayo son como sigue: (FGFR-3-K650E) 10 ng de GST-FGR-3-K650E, 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 3 mM MnCl₂, 3 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 250 μ g/mL de PEG 20'000, 2 μ g/mL de poli(EY) 4:1, 1% de DMSO y 0.5 μ M ATP (γ -[33 P]-ATP 0.1 μ Ci), (KDR) 15 ng de GST-KDR, 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 1.0 mM de MnCl₂, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 10 μ M Na₃VO₄, 250 μ g/mL PEG 20'000, 8.0 μ g/mL de poli(Glu,Tyr) 4:1, 1% de DMSO y 8.0 μ M ATP (γ -[33 P]-ATP 0.1 μ Ci), (PDGFR-beta) 30 ng de GST-Xa-PDGF-beta, 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM MnCl₂, 3.0 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 10 mM Na₃VO₄, 250 μ g/mL PEG 20'000, 3.0 μ g/mL de poli(Glu,Tyr) 4:1, 1% de DMSO y 1.0 μ M ATP (γ -[33 P]-ATP 0.1 μ Ci), (RET) 15 ng de GST-Ret, 20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 1.0 mM MnCl₂, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 3.0 μ g/mL de poli(Glu,Tyr) 4:1, 1% de DMSO y 2.0 μ M ATP (γ -[33 P]-ATP 0.1 μ Ci).

20 Método de unión de filtro (FB): se llevan a cabo ensayos FB en placas de 96 pozos a temperatura ambiente durante 10 min en un volumen final de 30 μ L que incluyen los componentes como se indica en la sección anterior. Se detienen las reacciones enzimáticas mediante la adición de 20 μ L de 125 mM EDTA y la incorporación de 33 P en los sustratos poli peptídicos se cuantifican como sigue: 30 μ L de la mezcla de reacción detenida se transfieren a membranas Immobilon-PVDF previamente remojadas durante 5 min con metanol, se enjuagan con agua, se remojan durante 5 min con 0.5% de H₃PO₄ y se montan sobre un múltiple de vacío con fuente de vacío desconectada. Después de manchado, el vacío se conecta y cada pozo se enjuaga con 200 μ L 0.5% de H₃PO₄. Se retiran las membranas libres y se lava 4 veces en un agitador con 1 % de H₃PO₄ y una vez con etanol. Las membranas se secan y se superponen con la adición de 10 μ L/pozo de un fluido de centelleo. Las placas se sellan eventualmente y se cuentan en un contador de centelleo de microplaca. Se calculan valores IC₅₀ mediante análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición del compuesto.

Ejemplo 189.2: Actividades de proteína quinasa medidas mediante el método LanthaScreen TR-FRET

Configuración de ensayo genérico: El ensayo ha corrido a temperatura ambiente en un robot de manipulación de líquidos. A las placas de ensayo que contienen 50 nL del compuesto o soluciones de control, 4.5 μ L de la solución A (50mM Tris-HCl pH7.4, 2.0m MDTT, 0.05% de Tween20, 0.02mM Na₃VO₄) que incluye una concentración genérica de 2.0 μ M ATP se agrega por pozo, seguido por 4.5 μ L de la solución B (0.5% de BSA) que incluye una concentración genérica de 50 nM poli(EAY) para dar 9.05 μ L de un volumen de reacción con concentraciones finales de 2.0 μ M ATP, 50nM poli(EAY), 25mM Tris-HCl pH7.4, 1.0mM DTT, 0.025% de Tween20, 0.01 mM de Na₃VO₄, 0.025% de BSA así como también concentración específica de la enzima respectiva y concentraciones individuales de cationes divalentes: (FGFR-3-K650E) 0.2nM GST-FGR-3-K650E, 3.0mM MgCl₂, (KIT) 36.6nM GST-KIT, 10 mM MnCl₂, (RET) 0.11nM GST-Xa-RET, 1.0 mM MnCl₂, 10 mM MgCl₂, (LCK) 3.3nM His-LCK, 10 mM MnCl₂, (KDR) 0.38nM GST-KDR, 10mM MgCl₂, 1.0mM MnCl₂, (PDGFaV561D) 4.4nM GST-PDGFraV561 D, 10mM MnCl₂. Después de 1 hora de incubación las reacciones quinasa se han detenido mediante la adición de 4.5 μ L de la solución de parada D (48mM EDTA, 0.08% de CH₃COONa, 0.04% de NP-40) inmediatamente seguido por 4.5 μ L de la solución A que incluye el anticuerpo P-20 marcado Tb para detectar el poli(EAY) fosforilado mediante TR-FRET (Transferencia de Energía de Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo). El volumen de detección total de 18.05 μ L incluye los siguientes componentes: 1.0mM ATP, 25nM poli(EAY), la mitad de las concentraciones de enzimas individuales y cationes divalentes como se indicó anteriormente y 12mM EDTA, 0.43 μ g/mL del anticuerpo Tb-PY20 (2.85nM), 25mM Tris-HCl pH7.4, 1.0mMDTT, 0.025% de Tween 20, 0.01 mM Na₃VO₄, 0.01 mM Na₃VO₄, 0.025%, 0.02% de CH₃COONa, 0.01% de NP-40). Después de un periodo de incubación de 45 min en la oscuridad, las placas se transfieren en un lector de fluorescencia para conteo. El efecto del compuesto en la actividad enzimática se obtiene de curvas de progreso lineales y se determina a partir de una lectura (medición inicial).

Ejemplo 189.3: Actividades de proteína quinasa medidas por el método de Calibre microfluídico (I)

Configuración de ensayo genérico: El ensayo se prepara y se incuba en un sistema robot de manipulación de líquidos utilizando placas de 384 pozos. A las placas de ensayo que contienen 50nL del compuesto o las soluciones de control, se agregan 4.5µL de la solución A que consiste del sustrato de péptido y ATP en regulador de ensayo. Las reacciones se inician al agregar 4.5µL de la solución B que consiste de la quinasa respectiva en regulador de ensayo. Las reacciones se incuban durante 1 hora a 30° C en un volumen de reacción final de 9.05µL. Con base en un regulador de ensayo genérico (50mM HEPES pH7.5, 1mM DTT, 0.02% de Tween 20, 0.02% de BSA), se agregan los siguientes componentes: (cAbl) 16nM His-cAbl, 5mM sustrato de péptido (FITC-Ahx-EAIYAAPFAKKK-CONH₂), 10mM MgCl₂, 10µM ATP. Después de incubación, se detienen las reacciones de quinasa mediante la adición de 16 µL de la solución de parada (100 mM HEPES, 5% de DMSO, 0.1% de reactivo de cubrimiento, 10 mM EDTA, 0.015% de Brij 35). Posteriormente, las placas de ensayo se transfieren a un lector de Calibrador LabChip3000 y el sustrato no fosforilado y el producto fosforilado se separan y se cuantifican en un chip microfluídico. A partir de estos datos se calculan el volumen de las reacciones quinasa y los efectos de los compuestos.

Ejemplo 189.4: Actividades de la proteína quinasa medidas mediante el Método de Calibre microfluídico (II)

Configuración de ensayo genérico: El ensayo se prepara y se incuba en un sistema de robot de manipulación de líquidos utilizando placas de 384 pozos. A las placas de ensayo que contienen 50nL del compuesto o las soluciones de control, se agregan 4.5µL de la solución A que consiste del sustrato de péptido y ATP en regulador de ensayo. Las reacciones se inician al agregar 4.5µL de la solución B que consiste de la quinasa respectiva en regulador de ensayo. Las reacciones se incuban durante 1 hora a 30° C en un volumen de reacción final de 9.05µL. Con base en un regulador de ensayo genérico (50mM HEPES pH7.5, 1mM DTT, 0.02% de Tween 20, 0.02% de BSA), se agregan los siguientes componentes: (cAbl-T315I) 2.4nM His-cAbl-T315I, 5mM sustrato de péptido (FITC-Ahx-EAIYAAPFAKKKCONH₂), 10mM MgCl₂, 10µM ATP. Después de incubación, se detienen las reacciones de quinasa mediante la adición de 16 µL de la solución de parada (100 mM HEPES, 5% de DMSO, 0.1% de reactivo de cubrimiento, 10 mM EDTA, 0.015% de Brij 35). Posteriormente, las placas de ensayo se transfieren a un lector de Calibrador LabChip3000 y el sustrato no fosforilado y el producto fosforilado se separan y se cuantifican en un chip microfluídico. A partir de estos datos se calculan el volumen de las reacciones quinasa y los efectos de los compuestos.

Los compuestos de la fórmula (I) se evalúan para medir su capacidad para inhibir la quinasa FGFR3 como se describió anteriormente.

Los resultados se proporcionan en la siguiente tabla:

clasificación	Ejemplo No.
Excelente (IC ₅₀ < 0.1 µM)	1, 5, 6, 8-14, 18-23, 25-27, 31, 33, 34, 37, 39-43, 81, 88, 89, 92-95, 100-103, 105-109, 118-120, 122-138, 140, 141, 143-154, 159, 161, 164, 167, 172, 174-178
Bueno (0.1 < IC ₅₀ < 0.5 µM)	38, 85, 90, 91, 104, 111-114, 139, 162, 165, 168, 169, 173
Moderado (0.5 µM < IC ₅₀ < 50 µM)	2-4, 7, 17, 24, 45-51, 56-62, 65, 67-70, 72, 75-80, 82, 83, 86, 87, 97-99, 115, 117, 121, 160, 163, 171

Los resultados seleccionados para los compuestos específicos se proporcionan en la siguiente tabla:

Ejemplo	FGFR3 IC ₅₀ (nM)
2	530*
3	>10000*
4	1300*
6	74*

ES 2 554 513 T3

Ejemplo	FGFR3 IC50 (nM)
10	58*
11	31*
17	>10000*
20	16*
22	10*
24	530*
25	41*
31	22*
34	54*
38	270
43	87
56	1200*
58	700*
62	8100*
69	>10000*
77	>10000
82	605
83	945
85	210
86	2550
91	485
93	7*
95	42
97	875
98	1050
99	>10000
106	20
112	139

ES 2 554 513 T3

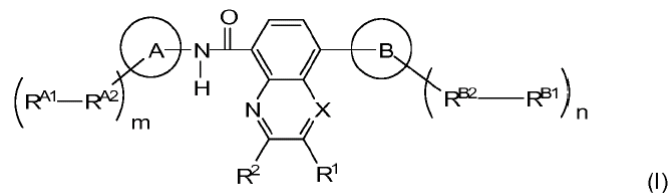
Ejemplo	FGFR3 IC ₅₀ (nM)
122	14
124	10
127	16
135	11
136	11
139	265
143	44
144	7
152	32
153	11
154	9
155	12
167	99
172	70
173	245
174	16
175	9
176	51
177	10
Los valores IC ₅₀ son los valores IC ₅₀ promedio de 2 medidas independientes. * Valor único.	

Adicionalmente, los compuestos seleccionados de la fórmula (I) se evalúan para medir su capacidad de inhibir otras quinasas, tales como KDR, cKIT, PDGF-R, LCK, cABL, RET como se describió anteriormente. Los resultados se proporcionan en la siguiente tabla:

Enzima	KDR	cKIT	PDGF-R	LCK	cABL	RET
Rango IC ₅₀ (μM)	0.003 – 50	0.240 - 50	0.100 - 50	0.170 - 50	0.010 - 50	0.390 - 50

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I),



o sal, solvato, u óxido N del mismo, en donde

5 X representa N o CH;

R¹ representa hidrógeno,

halógeno,

alquilo C₁₋₁₂,

10 alquilo C₁₋₁₂ sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de heterociclilo mono, bi, o espirocíclico, saturado que tiene 5 a 10 átomos del anillo y cuyo heterociclilo se sustituye o no se sustituye por alquilo C₁₋₁₂,

amino,

15 amino mono sustituido en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁₋₁₂, amino alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₁₂-amino-alquilo C₁₋₁₂, di-alquilo C₁₋₁₂-amino-alquilo C₁₋₁₂, amino disustituido en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de alquilo C₁₋₁₂, amino alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₁₂-amino-alquilo C₁₋₁₂, di- alquilo C₁₋₁₂-amino-alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, halo-alcoxi C₁₋₁₂;

R² representa hidrógeno,

halógeno,

alquilo C₁₋₁₂,

20 alquilo C₁₋₁₂ sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de heterociclilo mono, bi, o espirocíclico, saturado que tiene 5 a 10 átomos del anillo y cuyo heterociclilo se sustituye o no se sustituye por alquilo C₁₋₁₂, amino,

25 amino mono sustituido en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁₋₁₂, amino alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₁₂-amino-alquilo C₁₋₁₂, di-alquilo C₁₋₁₂-amino-alquilo C₁₋₁₂, amino disustituido en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de alquilo C₁₋₁₂, amino alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₁₂-amino-alquilo C₁₋₁₂, di- alquilo C₁₋₁₂-amino-alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂,

halo-alcoxi C₁₋₁₂;

A representa una unidad estructural aromática con 6 a 14 átomos de carbono del anillo o una unidad estructural heteroaromática con 5 - 13 átomos del anillo; por lo que dicha unidad estructural aromática o heteroaromática se sustituye o no se sustituye por uno o más sustituyentes -R^{A1}-R^{A2};

30 B representa una unidad estructural aromática con 6 a 14 átomos de carbono del anillo o una unidad estructural heteroaromática con 5 - 13 átomos del anillo; por lo que dicha unidad estructural aromática o heteroaromática se sustituye o no se sustituye por uno o más sustituyentes -R^{B1}-R^{B2};

R^{A1} representa hidrógeno; o formilo, alquilcarbonilo C₁₋₇, alcocicarbonilo C₁₋₇, aminocarbonilo, N-alquilcarbonilo C₁₋₇, N,N-di-alquilaminocarbonilo C₁₋₇;

35 o

hidroxi, alcoxi C₁₋₇, amino-alcoxi C₁₋₇, N-alquilamino C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇, N,N-di-alquilamino C₁₋₇-alcoxi C₁₋₇; heterocicli-alcoxi C₁₋₇ por lo que dicho heterociclilo tiene 3 a 10 átomos del anillo, por lo menos un átomo de anillo es nitrógeno, se une por medio de nitrógeno, se sustituye opcionalmente por alquilo C₁₋₇ y/o hidroxi; o un grupo -NR^{A3}R^{A4} o un grupo -C(O)-NR^{A3}R^{A4};

5 R^{A2} representa un enlace directo o un alcanodiilo C₁₋₁₂ de cadena recta o de cadena ramificada;

R^{A3} y R^{A4} representa independientemente cada uno de hidrógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxi-alquilo C₁₋₇, halógeno-alquilo C₁₋₇, ciano-alquilo C₁₋₇, amino-alquilo C₁₋₇, N-alquilamino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, N,N-di-alquilamino C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, aminocarbonil- alquilo C₁₋₇, N-alquilaminocarbonilo C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, N,N-di-alquilaminocarbonilo C₁₋₇-alquilo C₁₋₇, un heterociclo saturado, insaturado o parcialmente saturado que tiene 3 a 10 átomos del anillo, y que se sustituye
10 opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, hidroxilo, oxo, hidroxi-alquilo C₁₋₇, bencilo, metoxibencilo, amino, alquilamino C₁₋₇, N,N-di-alquilamino C₁₋₇ o

R^{A3} y R^{A4} juntos representan con el nitrógeno al que se unen un heterociclo saturado, insaturado o parcialmente saturado que tiene 3 a 10 átomos del anillo, y que se sustituye opcionalmente por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁₋₇, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, hidroxi-alquilo C₁₋₇, alquilcarbonilo C₁₋₇,
15 bencilo, metoxibencilo, amino, alquilamino C₁₋₇, N,N-di-alquilamino C₁₋₇;

R^{B1} representa halo, un alquilo C₁₋₇ no sustituido de cadena recta o de cadena ramificada, un alcoxi C₁₋₇ no sustituido de cadena recta o de cadena ramificada, halo-alquilo C₁₋₇ de cadena recta o de cadena ramificada;

R^{B2} representa un enlace directo;

m representa un entero seleccionado de 0 a 3; y

20 n representa un entero seleccionado de 0 a 5;

2. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, o una sal, solvato, óxido N del mismo, en donde cuando el anillo B representa fenilo y n representa 2, los sustituyentes R^{B2}-R^{B1} están en las posiciones orto;

y en donde cuando el anillo B representa fenilo y n representa 4, los sustituyentes R^{B2}-R^{B1} están en las posiciones orto y meta.

25 3. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, o una sal, solvato, óxido N del mismo, en donde

m representa 0, 1, 2 o 3; y

n representa 0, 1 o 2.

30 4. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 3, o una sal, solvato, u óxido N del mismo, en donde,

R¹ representa hidrógeno,

fluoro,

cloro,

alquilo C₁₋₄,

35 alquilo C₁₋₄ sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de heterociclilo monocíclico, saturado que tiene 5 a 6 átomos del anillo y cuyo heterociclilo se sustituye o no se sustituye por alquil amino C₁₋₄, amino

mono sustituido en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁₋₄, amino- alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄,

40 di-alquilo C₁₋₄-amino alquilo C₁₋₄, amino disustituido en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de alquilo C₁₋₄, amino- alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di-alquilo C₁₋₄-amino alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoro-alcoxi C₁₋₄, cloro-alcoxi C₁₋₄;

R² representa

hidrógeno,

fluro,

cloro,

5 alquilo C₁₋₄,

alquilo C₁₋₄ sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de heterociclilo monocíclico, saturado que tiene 5 a 6 átomos del anillo y cuyo heterociclilo se sustituye o no se sustituye por alquilo C₁₋₄, amino,

amino mono sustituido en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄,

10 di-alquilo C₁₋₄-amino alquilo C₁₋₄, amino disustituido en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de alquilo C₁₋₄, amino- alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di-alquilo C₁₋₄-amino alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, fluoro-alcoxi C₁₋₄, cloro-alcoxi C₁₋₄;

15 A representa una unidad estructural aromática seleccionada del grupo que consiste de fenilo, naftilo o una unidad estructural heteroaromática con 5 a 6 anillos y por lo que por lo menos uno de los heteroátomos es nitrógeno, cada unidad estructural aromática o heteroaromática se sustituye o no se sustituye por uno o más sustituyentes -R^{A1}-R^{A2};

B representa una unidad estructural aromática seleccionada del grupo que consiste de fenilo, naftilo o una unidad estructural heteroaromática con 5 a 10 anillos y por lo que por lo menos uno de los heteroátomos es nitrógeno o azufre, cada unidad estructural aromática o heteroaromática se sustituye o no se sustituye por uno o más sustituyentes R^{B1}-R^{B2};

20 R^{A1} representa hidrógeno; o alquilcarbonil C₁₋₄, alcoxicarbonilo C₁₋₄, aminocarbonilo, N,N-di- alquilaminocarbonilo C₁₋₄; o hidroxi, alcoxi C₁₋₄, N,N-di-alquilamino C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄; heterocicliil-alcoxi C₁₋₄ por lo que dicho heterociclilo tiene 5 a 6 átomos del anillo, por lo menos un átomo de anillo es nitrógeno, se une por medio de nitrógeno, se sustituye opcionalmente por alquilo C₁₋₄; o un grupo -NR^{A3}R^{A4};

R^{A2} representa un enlace directo o un alcanodiilo C₁₋₆ de cadena recta o de cadena ramificada;

25 R^{A3} y R^{A4} representa independientemente cada uno de metilo, etilo, n- o iso-propilo, n-, iso-, sec- o tert-butilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, amino-metilo o -etilo, dimetilaminometilo o etilo, aminocarbonil-metilo o etilo, N,N-dimetilaminocarbonil-metilo o -etilo, N,N-dietilaminocarbonil-metilo o -etilo o

30 R^{A3} y R^{A4} juntos representan con el nitrógeno al que se unen un heterociclo saturado, insaturado o parcialmente saturado seleccionados del grupo que consiste de azetidina, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, y que se sustituye opcionalmente por 1 sustituyente seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, n- o iso-propilo, n-, iso-, sec- o tert-butilo, ciano, halógeno, hidroxi, oxo, hidroxietilo, bencilo, metoxibencilo, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino;

35 R^{B1} representa metilo, etilo, n- o iso-propilo, n-, iso-, sec- o tert-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, metioxi, etioxi, n- o iso-propoxi, n-, iso-, sec- o tert-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, n-heptoxi, fluormetilo, clormetilo, trifluormetilo, fluoro, cloro, bromo;

m representa 0 o 1;

n representa 0 o 1.

5. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, en donde

R¹ representa hidrógeno, (2-dimetilamino-etil)-metil-amino, 4-etil-piperazin-1-ilmetilo, metilo;

40 R² representa hidrógeno, (2-dimetilamino-etil)-metil-amino, 4-etil-piperazin-1-il-metilo, metilo;

A representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido en donde dicho arilo o heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de fenilo, piridilo, pirimidilo, pirolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo y en donde dicho arilo o heteroarilo se sustituye o no se sustituye por uno o más sustituyentes -R^{A1}-R^{A2};

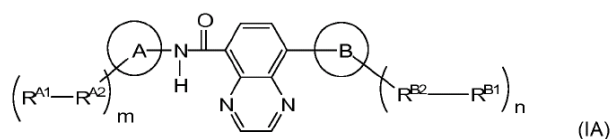
B representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido en donde dicho arilo o heteroarilo se selecciona del grupo que consiste de fenilo, naftilo, piridilo, piridil-N-óxido, quinilino, isoquinilino, tiofenilo, tionaftenilo y en donde dicho arilo o heteroarilo se sustituye o no se sustituye por uno o más sustituyentes $-R^{B1}$ - R^{B2} ;

R^{A1} representa hidrógeno; o metoxicarbonilo, tert.butoxicarbonilo, aminocarbonilo; o un grupo $-NR^{A3}R^{A4}$;

5 R^{A2} representa un enlace directo, metandiilo, 1,2-etanodiilo, 1,1-etanodiilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-propanodiilo y 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-butanodiilo;

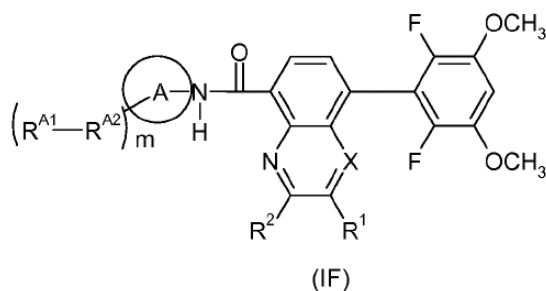
R^{B1} representa metilo, metoxi, trifluormetilo, fluoro, cloro; o una sal, solvato, óxido N del mismo.

6. Un compuesto de la fórmula (IA) de acuerdo con la reivindicación 1,



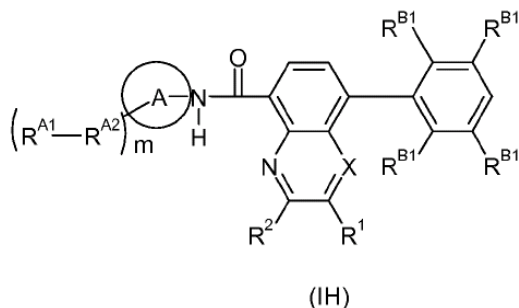
10 o una sal, solvato, óxido N del mismo, en donde los sustituyentes son como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5.

7. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, la reivindicación 2 o la reivindicación 5, o una sal, solvato, óxido N del mismo, que tiene la fórmula (IF)



15 en donde R^1 , R^2 , R^{A1} - R^{A2} , A, X y m son como se define en la reivindicación 1, la reivindicación 2 o la reivindicación 5.

8. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, la reivindicación 2 o la reivindicación 5, o una sal, solvato, óxido N del mismo, que tiene la fórmula (IH)



20 en donde R^1 , R^2 , R^{A1} - R^{A2} , A, X, R^{B1} y m son como se define en la reivindicación 1, la reivindicación 2 o la reivindicación 5.

9. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, o una sal, solvato, óxido N del mismo, seleccionado de

[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

ES 2 554 513 T3

- [3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-carbamoil-fenil)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-morfolin-4-il-fenil)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 5 (5-carbamoil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-hidroxi-fenil)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-piperazin-1-il-fenil)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 10 [4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (1 H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (2H-pirazol-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 15 (3H-imidazol-4-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-dietilaminometil-1 H-imidazol-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-pirrolidin-1-ilmetil-1 H-imidazol-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1 H-imidazol- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 20 [4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-dimetilaminometil-1 H-imidazol-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-morfolin-4-ilmetil-1 H-imidazol-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 25 (6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-piridin- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-dietilaminometil-piridin-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 30 (5-dimetilaminometil-piridin-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4,5-bis-dimetilaminometil-1 H-imidazol- 2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3- il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 5 [6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3- il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-pirimidin- 5-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [2-(4-etil-piperazin-1-il)-pirimidin-5- il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- {6-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]- piridin-3-il}-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 10 {6-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]- piridin-3-il}-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (6-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 15 (6-dietilaminometil-piridin-3- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (6-morfolin-4-ilmetil-piridin-3- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-amida de ácido 8-(2-Fluoro-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (1 H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2-Fluoro-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-Naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico
- 20 (5-dietilaminometil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-Naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-Naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico
- (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-Naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-Naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-Naftalen-1-il-quinoxalina-5-carboxílico
- 25 [3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-Isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-Isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-amida de ácido 8-Isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico
- (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-Isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-Isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico
- 30 [6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-Isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1 H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-Isoquinolin-4-il-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-Benzo[b]tiofen-3-il-quinoxalina-5-carboxílico

- (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-Benzo[b]tiofen-3-il-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-Benzo[b]tiofen-3-il-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1 H-imidazol-2- il]-amida de ácido 8-Benzo[b]tiofen-3-il-quinoxalina-5-carboxílico
- [3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 5 [4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-amida de ácido 8-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(4-Metil-tiofen-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(4-Metil-tiofen-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico
- 10 [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1 H-imidazol-2- il]-amida de ácido 8-(4-Metil-tiofen-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico
- (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(4-Metil-tiofen-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico
- [3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-amida de ácido 8-(2,6-Dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 15 (1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol-2- il]-amida de ácido 8-(2,6-Dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- piridin-3-ilamida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 20 piridin-2-ilamida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-metil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]- metil)-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- piridin- 3-ilamida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-3-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 25 piridin- 3-ilamida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carboxílico
- piridin- 2-ilamida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (1 H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-quinoxalina-5-carboxílico
- 30 piridin-2-ilamida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-quinoxalina-5-carboxílico
- piridin-3-ilamida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

ES 2 554 513 T3

- [6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- piridin-3-ilamida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- piridin-2-ilamida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 5 (4-pirrolidin-1-ilmetil-1 H-imidazol-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-[[2-dimetilamino-etil]-metil-amino]- metil)-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2-Fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2- il]-amida de ácido 8-(2-Fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-pirrolidin-1-ilmetil-1 H-imidazol-2- il)-amida de ácido 8-(2-Fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 10 [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2- il]-amida de ácido 8-(3-Metoxi-2,5-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)- piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-5-metoxi-3,6-dimetil-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2- il]-amida de ácido 8-(2,5-Dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-quinoxalina-5-carboxílico
- 15 [5-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)- piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)- piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2- il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 20 [5-(1,1-dioxotiomorfolin-4-ilmetil)- piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- {5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]- piridin-2-il}-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 25 [5-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)- piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)- piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 30 [5-(2,2-dimetil-piperazin-1-ilmetil)- piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)- piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (6 -piperazin-1-ilmetil-piridin-3- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 35 [6-(3,3-dimetil-piperazin-1-ilmetil)- piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)- piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

- [6-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(3,5-Dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- {5-[4-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(3,5-Dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 5 {5-[4-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(3,5-Dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- {5-[(carbamoilmetil-metil-amino)-metil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- {5-[(dimetilcarbamoilmetil-metilamino)-metil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 10 (5-imidazol-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [1-(2-dimetilaminoetil)-1H-pirrol-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2,3-dimetil-quinoxalina-5-carboxílico
- 15 (5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-2,3-dimetil-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 20 (4-dimetilaminometil-1 H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(2,2-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 25 [5-(3,3-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(2,2,4-trimetil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (6-piperazin-1-ilmetil-piridin-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 30 [5-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-[[2-(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil]-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-morfolin-4-ilmetil-1 H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 35 {5-[(carbamoilmetil-metil-amino)-metil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- {5-[(dimetilcarbamoilmetil-metilamino)-metil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-imidazol-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

- [1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirrol-3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)- piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 5 [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2- il]-amida de ácido 8-(2-Fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 10 [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)- piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2- il)-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 15 [5-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-[[2-dimetilamino-etil)-metilamino]- metil]-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- {5-[(dimetilcarbamoilmetil-metil- amino)-metil]-piridin-2-il}-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 20 {5-[(carbamoilmetil-metil-amino)- metil]-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-imidazol-1-ilmetil-piridin-2- il)-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)- piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 25 (4-dimetilaminometil-1 H-imidazol- 2-il)-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1 H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 30 [4-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-1 Himidazol- 2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-bencil-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- {4-[(etil-metil-amino)-metil]-1H-imidazol- 2-il}-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-dietilaminometil-1 H-imidazol-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 35 [4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- (1-bencil-1 H-imidazol-2-il)-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- (1H-imidazol-2-il)-amida de (3H-imidazol-4-il)-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- (4H-[1,2,4]triazol-3-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

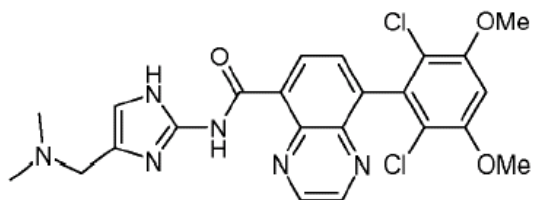
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2- il]-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- {5-[4-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-ilmetil]- piridin-2-il}-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- 5 (5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- [6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 3-il]-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- [6-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-3- il]-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- {6-[4-(4-metoxi-bencil)-piperazin-1-ilmetil]- piridin-3-il}-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- 10 (6-piperazin-1-ilmetil-piridin-3-il)-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- (4-dimetilaminometil-1 H-imidazol-2- il)-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- (5-[[2-dimetilamino-etil]-metil-amino]- metil)-piridin-2-il)-amida de ácido 5-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2- il]-amida de ácido 5-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- 15 (4-d imetilaminometil-1 H-imidazol-2- il)-amida de ácido 5-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 2-il]-amida de ácido 5-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- (4-dimetilaminometil-1 H-imidazol- 2-il)-amida de ácido 5-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- 20 [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1 Himidazol- 2-il]-amida de ácido 5-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinolina-8-carboxílico
- (4-formil-1 H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-[[2-dimetilamino-etil]-metil-amino]- metil)-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 25 {4-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]- 1H-imidazol-2-il}-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- {4-[(cianometil-metil-amino)-metil]- 1 H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(3-ciano-azetidín-1-ilmetil)-1H-imidazol- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 30 [4-(3,3-difluoro-azetidín-1-ilmetil)-1 Himidazol- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-formil-1 H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-metilaminometil-1H-imidazol-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico y
- 35 (4-N,N-dimetil-N-oxidil-aminometil- 1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico.
10. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, o una sal, solvato, óxido N del mismo, seleccionado de

- (4-dietilaminometil-1 H-imidazol-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-pirrolidin-1-ilmetil-1 H-imidazol-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1Himidazol- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 5 [4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-morfolin-4-ilmetil-1 H-imidazol-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 10 [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (5-[[2-dimetilamino-etil]-metil-amino]- metil)-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [6-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 3-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 15 [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-pirrolidin-1-ilmetil-1 H-imidazol-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-dimetilaminometil-1 H-imidazol-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 20 (5-[[2-dimetilamino-etil]-metil-amino]- metil)-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-morfolin-4-ilmetil-1H-imidazol-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 25 [4-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-1H-imidazol- 2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)- piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin- 2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 30 (5-[[2-dimetilamino-etil]-metilamino]- metil)-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- (4-dimetilaminometil-1 H-imidazol- 2-il)-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- 35 [4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)- 1H-imidazol-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico
- [4-(3-oxo-piperazin-1-ilmetil)-1 Himidazol- 2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico

{4-[(etil-metil-amino)-metil]-1H-imidazol-2-il}-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico y

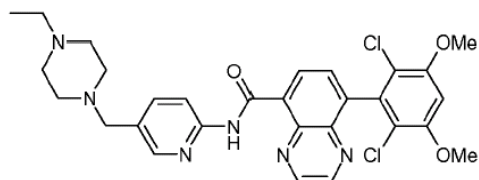
(4-dietilaminometil-1 H-imidazol-2- il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico.

11. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, que es (4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico:



o una sal, solvato, óxido N del mismo.

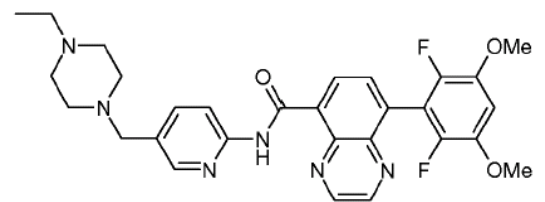
12. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, que es [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Dicloro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico:



10

o una sal, solvato, óxido N del mismo.

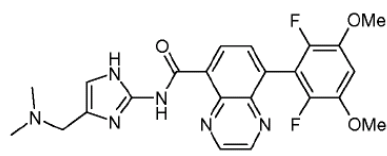
13. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, que es [5-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico:



15

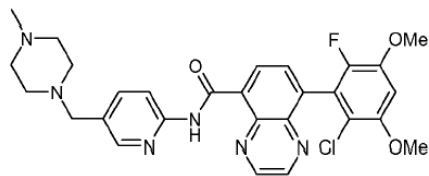
o una sal, solvato, óxido N del mismo.

14. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, que es (4-dimetilaminometil-1H-imidazol-2-il)-amida de ácido 8-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



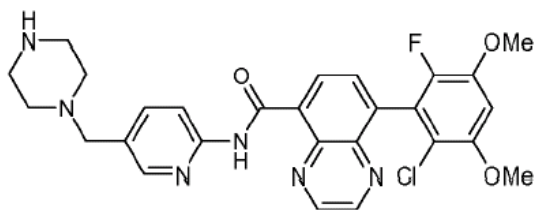
o una sal, solvato, óxido N del mismo.

15. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, que es [5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



o una sal, solvato, óxido N del mismo.

16. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, que es (5-piperazin-1-ilmetil-piridin-2-il)-amida de ácido 8-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-quinoxalina-5-carboxílico



5

o una sal, solvato, óxido N del mismo.

17. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, óxido N del mismo, para uso como un agente farmacéutico.

10 18. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, óxido N del mismo, para uso como se define en la reivindicación 17, en donde el uso farmacéutico es el tratamiento de una o más enfermedades mediadas por la proteína tirosina quinasa.

15 19. Uso de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, óxido N del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una o más enfermedades mediadas por la proteína tirosina quinasa.

20 20. Una composición de agente farmacéutico que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, óxido N del mismo, como ingrediente activo; uno o más materiales portadores farmacéuticamente aceptables y/o diluyentes.

25 21. Una composición farmacéutica combinada, adaptada para administración secuencial o simultánea, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, óxido N del mismo; cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más patrones de combinación; uno o más materiales portadores farmacéuticamente aceptables y / o diluyentes.

22. Una composición de agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 20 o una composición farmacéutica combinada de acuerdo con la reivindicación 21 para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por la proteína tirosina quinasa.

30 23. Una combinación de un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, óxido N del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales.

35 24. Una combinación como se define en la reivindicación 23, en donde el agente terapéutico adicional es un compuesto antiproliferativo, citostático o citotóxico seleccionado de un inhibidor de biosíntesis de poliamina, un inhibidor de una proteína quinasa, un inhibidor de serina/treonina de proteína quinasa serina/treonina, un inhibidor de proteína quinasa C, un inhibidor de una proteína quinasa tirosina, una citoquina, un regulador de crecimiento negativo, un inhibidor aromatasas, un inhibidor de la interacción de un dominio SH2 con una proteína fosforilada, un antiestrógeno, un inhibidor de topoisomerasa I, un inhibidor de topoisomerasa II, un agente activo de microtúbulo, un

agente alquilante, un antimetabolito antiproliferativo, un compuesto de platino, un bisfosfonato, y un anticuerpo monoclonal.

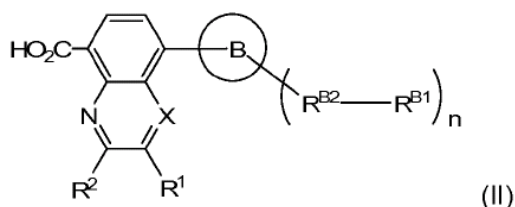
25. Un compuesto para uso, uso, la composición farmacéutica o la composición farmacéutica combinada como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 18, 19 o 22, en donde dicha enfermedad mediada por la proteína tirosina quinasa es una enfermedad mediada por FGFR.

26. Un compuesto para uso, uso, la composición farmacéutica o la composición farmacéutica combinada como se define en la reivindicación 25, en donde dicha enfermedad mediada por FGFR es cáncer.

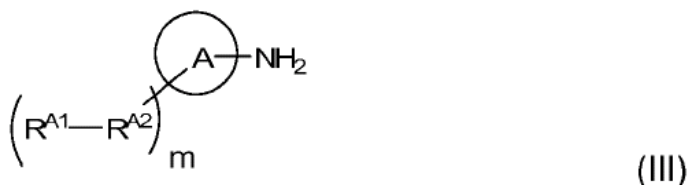
27. Un compuesto para uso, uso, método, composición farmacéutica o composición farmacéutica combinada como se define en la reivindicación 26, en donde dicho cáncer se selecciona de uno de más de cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, carcinoma epidermoide oral, mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer hepatocelular, cáncer de mama, un trastorno mieloproliferativo EMS, linfoma, glioblastoma, carcinoma gástrico, carcinoma pancreático, carcinoma de próstata y un tumor de pituitaria.

28. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 que comprende:

15 Método A: hacer reaccionar un ácido carboxílico de la fórmula (II),

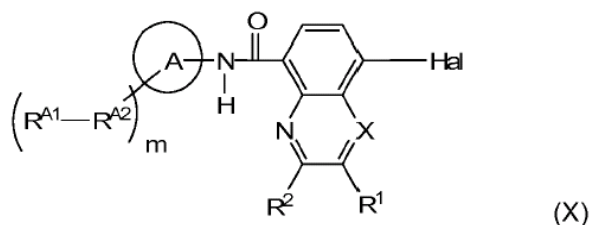


en donde los sustituyentes son como se define para un compuesto de la fórmula (I), con una amina de la fórmula (III)

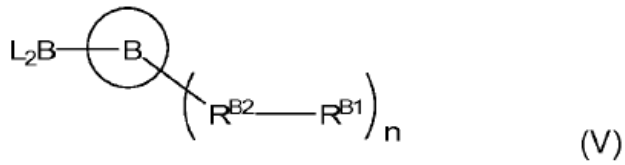


20 en la presencia de un diluyente y opcionalmente en la presencia de una base para obtener un compuesto de la fórmula I; o

Método B: hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (X)



en donde los sustituyentes son como se define para un compuesto de la fórmula (I) y Hal representa halo con un compuesto de boro de la fórmula (V)



2

- 5 en donde los sustituyentes son como se define para un compuesto de la fórmula (I) y L_2B representa un residuo de ácido borónico, en la presencia de un diluyente, opcionalmente en la presencia de un catalizador, para obtener un compuesto de la fórmula I; y opcionalmente convertir una sal que se puede obtener de un compuesto de la fórmula (I) en una sal diferente del mismo, y/o convertir un compuesto libre que se puede obtener de la fórmula (I) en una sal del mismo, y/o separar un isómero que se puede obtener de un compuesto de la fórmula (I) de uno o más isómeros que se pueden obtener diferentes de la fórmula (I).