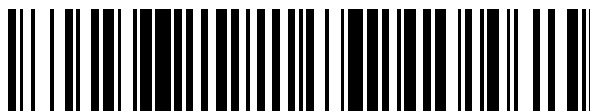


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 363**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.10.2008** **PCT/EP2008/063290**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2009** **WO09043934**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2008** **E 08805047 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018** **EP 2205602**

54 Título: **Imidazo[1,2-a]quinoxalinas y derivados para el tratamiento de cánceres**

30 Prioridad:

03.10.2007 FR 0706928

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

28.02.2019

73 Titular/es:

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER (33.3%)
163, rue Auguste Broussonnet
34090 Montpellier, FR;
AMERICAN UNIVERSITY OF BEIRUT (33.3%) y
INSTITUT RÉGIONAL DU CANCER DE
MONTPELLIER (33.3%)

72 Inventor/es:

DELEUZE-MASQUEFA, CARINE;
MOARBESS, GEORGES;
BONNET, PIERRE-ANTOINE;
PINGUET, FRÉDÉRIC;
BAZARBACHI, ALI y
BRESSOLLE, FRANÇOISE

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 702 363 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

Imidazo[1,2-*a*]quinoxalinas y derivados para el tratamiento de cánceres.

La presente invención se refiere a unos compuestos imidazo[1,2-*a*]quinoxalina para el tratamiento de cánceres así como a las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a sus utilizaciones en terapia. La invención tiene también por objeto la utilización de compuestos derivados de imidazo[1,2-*a*]quinoxalina para la preparación de medicamentos para el tratamiento de cánceres y en particular para el tratamiento de melanomas y de linfomas de células T.

Frente a la baja eficacia de una gran mayoría de anticancerosos clásicos en el tratamiento de cánceres tales como de próstata, de colon, de seno, el melanoma, y también el linfoma, las investigaciones se orientan hacia nuevas estrategias terapéuticas. En efecto, lograr evitar los problemas de resistencias y de metástasis, encontrados cada vez con más frecuencia en este tipo de enfermedad, representa un desafío importante para la investigación.

El melanoma

Responsable de varios miles de fallecimientos cada año en Francia, el cáncer de piel es uno de los cánceres más temibles. Su frecuencia aumenta considerablemente con la edad, con la disminución del ozono y con una alta exposición al sol. Debido al aumento creciente de la esperanza de vida y al aumento de su frecuencia, el cáncer de piel será pronto uno de los problemas de salud pública más importante. El melanoma, que se parece a un simple lunar, es el más grave de los cánceres cutáneos. Un melanoma puede ser benigno (nevo) o maligno (melanoma maligno o melanoblastoma). Los melanomas malignos representan ciertamente sólo el 10% de los cánceres de piel, pero son mortales si no se tratan. Es uno de los cánceres más agresivos que hay, pero el tratamiento en una fase inicial permite curar al paciente. Un melanoma maligno no tratado invade rápidamente la piel y progresa hacia el resto del organismo, particularmente el hígado, los pulmones, los huesos y el cerebro, provocando la muerte del paciente en pocos meses.

La leucemia T del adulto relacionada con el virus HTLV-1

El virus *HTLV1* (Human T cell leukemia/lymphoma virus type 1) es el primer retrovirus oncógeno descubierto en el ser humano en 1980. La leucemia T del adulto: "Adult T-cell leukemia" o ATL es una proliferación linfoide maligna, que se refiere a linfocitos T generalmente CD4+. Estos linfocitos T expresan en su superficie los marcadores linfocitarios T CD2, CD3, CD4, CD5, CD45RO pero no expresan el marcador CD7 y raramente el CD8. Las células de ATL se caracterizan por la presencia del provirus HTLV-I integrado de manera monoclonal, raramente oligoclonal.

La diversidad de la presentación clínica y la evolución muy diferente según el modo de presentación han justificado su clasificación en cuatro formas clínicas que pueden sucederse las unas a las otras:

- la forma aguda de ATL (>5%). Esta patología, que aparece en el adulto, es de pronóstico muy oscuro con una resistencia o una recaída precoz incluso después de las poliquimioterapias intensivas. La media de supervivencia es del orden de 6 meses.
- la forma crónica de ATL tiene una evolución más lenta, con signos clínicos poco severos. Presenta una linfocitosis con un número elevado de células leucémicas (>5).
- una forma menos grave: el ATL subagudo, denominado smoldering (progresivo), caracterizada por una evolución progresiva sobre un largo periodo, con una presencia de algunas células leucémicas en la sangre circulante (1-5%).
- una forma linfomatosa se caracteriza por un bajo porcentaje de células leucémicas en la sangre circulante (<1%). Como la forma aguda, presenta un pronóstico muy grave.

Linfomas periféricos de células T

Representan aproximadamente el 15% del conjunto de los linfomas no-Hodgkinianos. Estos linfomas T tienen un pronóstico relativamente severo, con un porcentaje de remisión completa claramente inferior al de los linfomas B, y un porcentaje de recaída claramente superior. Además, estos linfomas T no han obtenido progresos terapéuticos en los linfomas B debido a la utilización del rituximab, anticuerpo monoclonal anti CD20.

Grandes esperanzas se han puesto en la inmunoterapia que, al contrario de las otras terapias, permite tratar el organismo en su globalidad y puede eliminar las células tumorales diseminadas en el conjunto del cuerpo. Entre los diferentes enfoques de inmunoterapias, el descubrimiento de imiquimod (Aldara®), primer anticanceroso inmunomodulador eficaz, en particular contra algunos cánceres de la piel tal como el melanoma, ha permitido

realizar un paso adelante en esta nueva vía. El imiquimod es una molécula tricíclica nitrogenada, de la familia de las imidazoquinolinas (WO 2006/070408, US nº 4.689.338). Se conoce en primer lugar por su actividad antiviral contra algunos virus tales como el herpes simple II, el virus Sendai y el virus del papiloma. Las últimas publicaciones publicadas sobre esta molécula ponen también en evidencia una actividad antitumoral inmunomoduladora importante sobre los cánceres de piel, tales como los carcinomas basocelulares, las queratosis actínicas y los melanomas. Estudios más recientes han mostrado también una eficacia contra las metástasis cutáneas y los tumores vasculares. El imiquimod es así el primero de una nueva clase de medicamentos anticancerosos denominados modificadores de la respuesta inmunitaria innata y adquirida cuyo mecanismo de acción difiere de todos los anticancerosos conocidos como las mostazas con nitrógeno, las nitroso-ureas, los agentes alquilantes, los órgano-platinos, etc.

Deleuze-Masquéfa *et al.* (Bioorganic & Medicinal Chemistry 12: 1129-1139, 2004) han descrito unos derivados imidazo[1,2-*a*]quinoxalinos como inhibidores de PDE4 (fosfodiesterasas 4). Al contrario del imiquimod, estas moléculas inhiben la producción y los efectos de TNF- α *in vitro* y parecen por lo tanto tener un modo de acción diferente de imiquimod. Estos derivados podrían tener un interés por sus propiedades antiinflamatorias (Mojaria *et al.* International Journal of Immunopathology and Pharmacology, Vol. 19, nº 2, 77-90, 2006). Una actividad anticancerosa, y especialmente una actividad sobre los melanomas o los linfomas, no se describen ni se sugieren en estos documentos.

Bonnard *et al.* (RICT 2005, Paris) han descrito la síntesis y la evaluación por su actividad antitumoral de derivados imidazo[1,2-*a*]quinoxalinos. Sin embargo, no se describe la estructura de los compuestos ensayados.

El documento US 2003/0022898 describe unos derivados que tienen también una actividad antiinflamatoria incluyendo un compuesto 4-(2'-aminoetil)-amino-1,8-dimetilimidazo(1,2-*a*)quinoxalina. Este compuesto se describe también como teniendo una actividad anti-melanoma en el documento US 2006/0025419.

Colotta *et al.* (Eur. J. Med. Chem, 30,133-139, 1995) describen diferentes compuestos, entre ellos el imidazo[1,2-*a*]quinoxalinas. Se describen unas triazoloquinoxalinas como uniéndose al receptor adenosina. No se describen aplicaciones particulares de las imidazo[1,2-*a*]quinoxalinas.

Catarzi *et al.* (J. Med. Chem., 37, 2846-2850, 1994) describen unas triazoloquinoxalinas así como unas imidazoquinoxalinas que se unen el receptor de la benzodiazepina. Las moléculas que se unen al receptor de la benzodiazepina son generalmente reconocidas por sus actividades ansiolíticas. Este documento no describe aplicaciones en el cáncer.

El documento WO 93/04066 describe unos compuestos imidazoquinoxalinos que se unen específicamente al receptor GABA_A. Solamente se consideran utilidades terapéuticas como sedativos, ansiolíticos, anticonvulsivos, etc. En este documento no se describen ni se sugieren aplicaciones en otros campos terapéuticos y, en particular, para el tratamiento de los cánceres.

Zurbonsen *et al.* (European Journal of Pharmacology, 320, 215-221, 1997 y Biochemical Pharmacology, 54, 365-371, 1997) describen unos derivados de imidazo[1,2-*a*]pirazinas que tienen una actividad inhibidora sobre las fosfodiesterasas y capaces de inducir la apoptosis de una línea celular leucémica. Sin embargo, cabe señalar que todos los inhibidores de las fosfodiesterasas no presentan una actividad anticancerosa. Además, los compuestos de la presente invención se distinguen por una actividad elevada demostrada en ensayos *in vitro* e *in vivo* tanto sobre linfoma como sobre melanoma.

El documento WO 2007/109813 se refiere a imidazoquinoxalinas que tienen una actividad inmunomoduladora. Sólo se describen aplicaciones en el campo de los adyuvantes y de las vacunas. Este documento considera unas aplicaciones potenciales en numerosos campos terapéuticos, entre ellos el cáncer, pero ninguna dada *in vitro* o *in vivo* confirma cualquier actividad anticancerosa.

El documento WO 2007/087250 describe unos inhibidores de la 5-LO (lipoxigenasa). No se describen aplicaciones en el campo del cáncer.

Corona *et al.* (European Journal of Medicinal Chemistry 41(2006) 1102-1107) describe unos compuestos 4-anilinoimidazo[1,2-*a*]quinoxalinas y 4-anilino triazolo[4,3-*a*]quinoxalinas que tienen unas propiedades antiproliferativas sobre unas células MT-4.

Para superar los inconvenientes del estado de la técnica, la presente invención propone unos compuestos derivados de imidazo[1,2-*a*]quinoxalinas para el tratamiento de los cánceres y más particularmente los melanomas y los linfomas de células T. Estos compuestos se pueden utilizar para la preparación de medicamentos para el tratamiento de cánceres.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención tienen una eficacia mejorada así como una baja toxicidad. Los compuestos de la presente invención tienen, por ejemplo, una eficacia mejorada con respecto al

imiquimod.

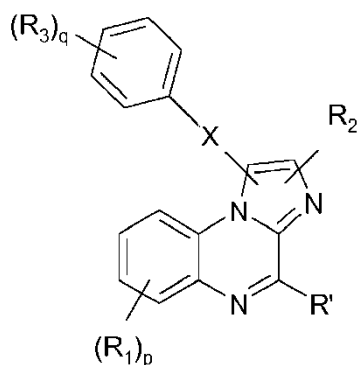
Además, los compuestos de la presente invención han demostrado una actividad sobre el melanoma, pero también sobre el linfoma en ensayos *in vitro* e *in vivo*.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención no tienen actividad proinflamatoria, contrariamente a otras moléculas utilizadas en el tratamiento de los cánceres, tal como imiquimod.

La presente invención se refiere a compuestos, composiciones y productos para el tratamiento de cánceres tales como se definen en las reivindicaciones 1 a 10.

Descripción

La descripción se refiere a unos compuestos de fórmula general (I):



(I)

en la que

R_1 , R_2 , R_3 y R' representan independientemente un átomo de hidrógeno, un halógeno o un grupo seleccionado de entre los grupos hidroxilo, alquilo, alqueno, cicloalquilo, tioalquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilo, arilo, aralquilo o un heterociclo saturado o no, eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes, y los radicales ciano, nitroso, nitro, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_4\text{R}_5$, $-(\text{CH}_2)_n\text{COR}_4$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO-NR}_4\text{R}_5$, $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{-NR}_4\text{R}_5$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_4$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_4\text{R}_5$

n está comprendido entre 0 y 4,

p está comprendido entre 1 y 4,

q está comprendido entre 1 y 5,

X representa $(\text{CH}_2)_m$, $(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2)_{m'}$, $(\text{CH}_2)_m\text{NH}(\text{CH}_2)_{m'}$,

m está comprendido entre 0 y 4,

m' está comprendido entre 0 y 4,

R_4 y R_5 representan independientemente un átomo de hidrógeno o grupo seleccionado de entre los radicales alquilo de C_1 - C_4 lineal o ramificado, alqueno de C_1 - C_4 lineal o ramificado, cicloalquilo de C_3 - C_7 , acilo, arilo, aralquilo o un heterociclo, eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes, y sus sales fisiológicamente aceptables.

Preferentemente, R_1 , R_2 , R_3 , y R' representan independientemente un átomo de hidrógeno, un halógeno o un grupo seleccionado de entre los grupos hidroxilo, alquilo de C_1 a C_4 , alqueno de C_2 a C_4 , tioalquilo de C_1 a C_4 , alcoxi de C_1 a C_4 , amino, alquilamino de C_1 a C_4 , dialquilamino de C_1 a C_4 , acilo de C_1 a C_4 , arilo de C_1 a C_4 , aralquilo de C_1 a C_4 , eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes, y los radicales ciano, nitroso, nitro, $-\text{CF}_3$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_4\text{R}_5$, $-(\text{CH}_2)_n\text{COR}_4$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO-NR}_4\text{R}_5$, $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{-NR}_4\text{R}_5$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_4$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_4\text{R}_5$,

n está comprendido entre 0 y 4,

p está comprendido entre 1 y 4

q está comprendido entre 1 y 5.

R₄ y R₅ representan independientemente un átomo de hidrógeno o grupo seleccionado de entre los radicales alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificado alqueno de C₁-C₄ lineal o ramificado, cicloalquilo de C₃-C₇.

5 Preferentemente, R₁, R₂ y R₃ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un halógeno o un grupo seleccionado de entre los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terciobutilo, y -(CH₂)_n-(CH=CH)-(CH₂)_{n'}-CH₃ con n" y n'" comprendidos independientemente entre 0 y 4, COOR₄, NR₄R₅ y OR₄, R₄ y R₅ se han definido anteriormente.

10 R' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un halógeno o un grupo seleccionado de entre los grupos hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, un heterociclo saturado o no y NH-(CH₂)_nNR₄R₅.

Preferentemente, R₁ es el hidrógeno.

Preferentemente, R₂ es el hidrógeno.

15 Preferentemente, R₃ se selecciona de entre H, Cl, Br, F, hidroxilo, metilo, metoxi, etoxi, CF₃, CN, COOH, COOCH₃, COOCH₂CH₃, COONH₂, CHO, NO₂ y C₄H₉O. Más preferentemente, R₃ se selecciona de entre H, hidroxilo, metoxi, etoxi, Br, CF₃, Cl y COOH.

20 Preferentemente, X se selecciona de entre O, NH, CH₂, (CH₂)₂, O(CH₂)_{m'}, y NH(CH₂)_{m'}, con m' definido anteriormente. Preferentemente, X es (CH₂)₂.

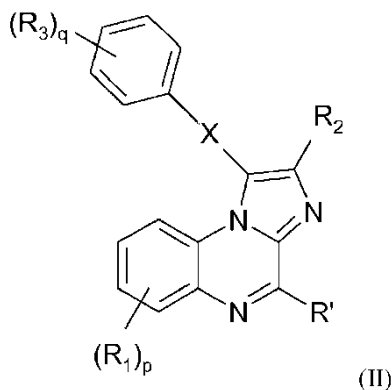
Preferentemente, R' es un grupo cloro, metoxi, amino, metilmino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, aminometilamina o aminoetilamina. Preferentemente, R' es -NH-CH₃, -NH₂ o -NH-(CH₂)₂-NH₂.

25 Preferentemente, q=1 o 2. Preferentemente, q=1.

Preferentemente, q= 1 y R₃ está en la posición 3 o 4 sobre el grupo fenilo.

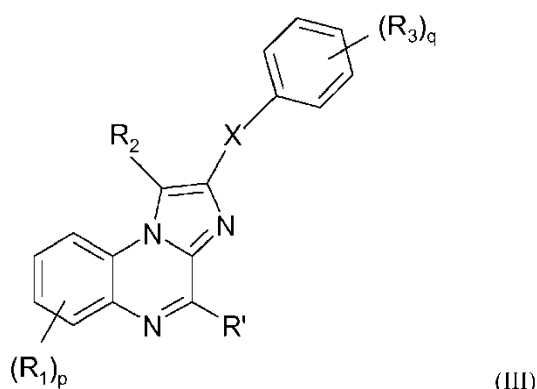
30 Los sustituyentes se seleccionan preferentemente de entre los halógenos, los grupos hidroxilos, ciano, nitroso, nitro, -CF₃, alquilo, alqueno, cicloalquilo, tioalquilo, alcoxi, amino, alquilamino, acilo, arilo, aralquilo o un heterociclo saturado o no.

35 En un primer modo de realización, la descripción se refiere a compuestos que responden a la fórmula general (II):



en la que R₁, R₂, R₃, R', X, p y q se han definido anteriormente.

40 En un segundo modo de realización, la descripción se refiere a compuestos que responden a la fórmula general (III):

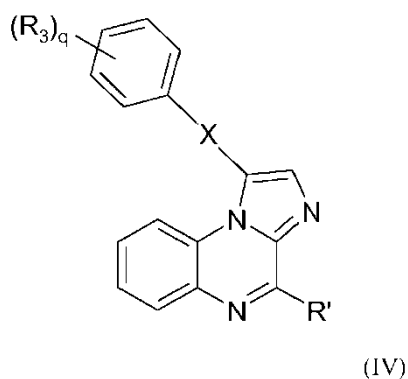


en la que

5 R_1 , R_2 , R_3 , R' , X , p y q se han definido anteriormente.

Preferentemente, la descripción se refiere a unos compuestos seleccionados de entre los compuestos siguientes: *N*-Metil-2-(2-feniletil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N,N*-Dimetil-2-(2-feniletil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-(2-feniletil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 2-(2-feniletil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 4-Metoxi-2-(2-feniletil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Cloro-2-(2-feniletil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina y sus sales fisiológicamente aceptables.

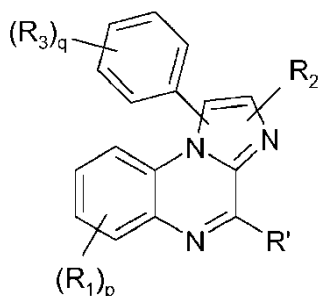
Preferentemente, la descripción se refiere a compuestos que responden a la fórmula general (IV):



en la que R_3 , R' , X y q se han definido anteriormente.

Preferentemente, los compuestos según la descripción se seleccionan de entre los compuestos siguientes: *N*-Metil-1-(2-feniletil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N,N*-1-(2-feniletil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(2-feniletil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(2-feniletil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 4-Metoxi-1-(2-feniletil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Cloro-1-(2-feniletil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 1-(2-feniletil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina-4(5H)-ona, 1-(2-feniletil)-4-pirrolidin-1-il]imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 1-(2-feniletil)-4-piperidin-1-il]imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, *N*-fenil-1-(2-feniletil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*,1-bis(2-feniletil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *t*-butil-4-[1-(2-feniletil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-il]piperazin-1-carboxilato, [1-(2-feniletil)-4-piperazin-1-il]imidazo[1,2-*a*]quinoxalina y sus sales fisiológicamente aceptables.

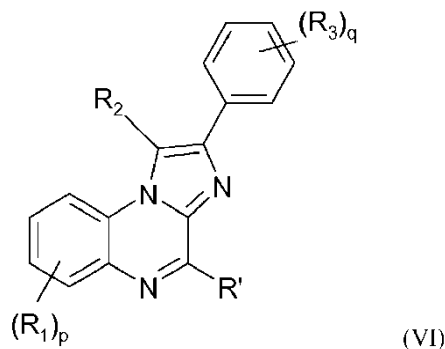
En un modo de realización ventajoso de la descripción, los compuestos responden a la fórmula general (V):



(V)

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R' , p y q se han definido anteriormente.

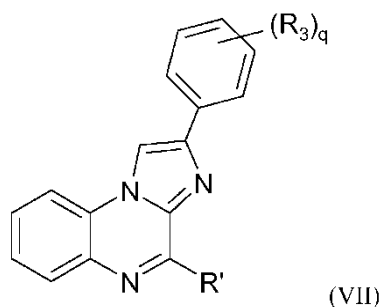
5 En otro modo de realización de la descripción, los compuestos responden a la fórmula general (VI):



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R' , p y q se han definido anteriormente.

10

Preferentemente, los compuestos responden a la fórmula general (VII):

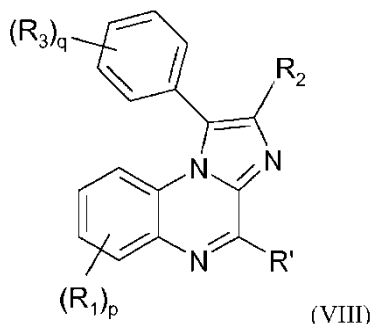


15 en la que R_3 , R' y q se han definido anteriormente.

Preferentemente, los compuestos se seleccionan de entre los compuestos siguientes: *N*-(2-aminoetil)-2-(2-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-(3-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-(2,4-dihidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-(2,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-(2,3-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-(3-etoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-(3-bromofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-(3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-(3-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-(3-carboxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-(4-carboxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-(3-cianofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-(4-cianofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-furanimidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-Metil-2-fenilimidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-2-(2-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-2-(3-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-2-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-2-(2,4-dihidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-2-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-2-(2,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-2-(2,3-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 2-fenilimidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-2-(3-etoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-2-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-2-(3-bromofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-2-(3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-

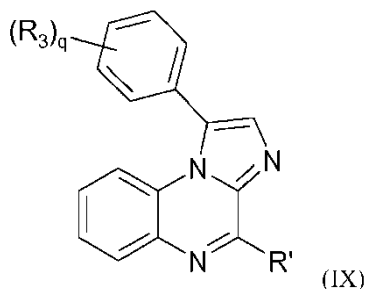
amina, *N*-metil-2-(4-(trifluorometil)-fenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-2-(3-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-2-(3-carboxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-2-(4-carboxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-2-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-2-(3-cianofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-2-(4-cianofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-2-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-2-furanimidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 2-(2-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 2-(3-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 2-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 2-(2,4-dihidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 2-(2,3-dihidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 2-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 2-(2,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 2-(2,3-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 2-(3-etoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 2-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 2-(3-bromofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 2-(3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 2-(4-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 2-(3-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 2-(3-carboxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 2-(4-carboxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 2-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 2-(3-cianofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 2-(4-cianofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 2-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 2-furanimidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 4-Cloro-2-fenilimidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Cloro-2-(2-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Cloro-2-(3-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Cloro-2-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Cloro-2-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Cloro-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Cloro-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Cloro-2-(2,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Cloro-2-(2,3-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Metoxi-2-fenilimidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Metoxi-2-(2-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Metoxi-2-(3-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Metoxi-2-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Metoxi-2-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Metoxi-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Metoxi-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Metoxi-2-(2,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Metoxi-2-(2,3-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, y sus sales fisiológicamente aceptables.

En un modo de realización de la descripción, los compuestos responden a la fórmula general (VIII):



en la que R_1 , R_2 , R_3 , R' , p y q se han definido anteriormente.

Preferentemente, los compuestos de la invención responden a la fórmula general (IX):

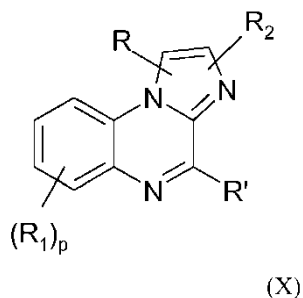


en la que R_3 , R' y q se han definido anteriormente.

Preferentemente, los compuestos se seleccionan de entre los compuestos siguientes: *N*-Metil-1-fenilimidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-1-(2-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-1-(3-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-1-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-Metil-

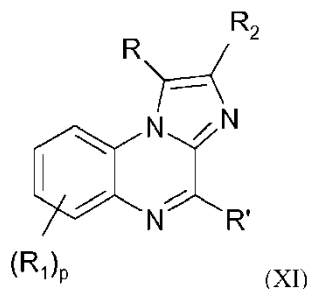
1-(2,4-dihidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-Metil-1-(2,3-dihidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-Metil-1-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-Metil-1-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-Metil-1-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-Metil-1-(2,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-Metil-1-(2,3-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-Metil-1-(3-etoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-Metil-1-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(3-bromofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(4-bromofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(3-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(3-carboxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(4-carboxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(3-cianofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(4-cianofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(3-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-furanimidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-(2-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-(3-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-(2,4-dihidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-(2,3-dihidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-(2,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-(2,3-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-(3-etoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-(3-bromofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-(4-bromofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-(3-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-(3-carboxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-(4-carboxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-(3-cianofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-(4-cianofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-(3-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-furanimidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-fenilimidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(2-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 1-(3-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 1-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 1-(2,4-dihidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(2,3-dihidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(2,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(2,3-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(3-etoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(3-bromofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(4-bromofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(4-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(3-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(3-carboxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(4-carboxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(3-cianofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(4-cianofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(3-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-furanimidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 4-Cloro-1-fenilimidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Cloro-1-(2-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Cloro-1-(3-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Cloro-1-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Cloro-1-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Cloro-1-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Cloro-1-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Cloro-1-(2,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Cloro-1-(2,3-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Metoxi-1-fenilimidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Metoxi-1-(2-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Metoxi-1-(3-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Metoxi-1-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Metoxi-1-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Metoxi-1-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Metoxi-1-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Metoxi-1-(2,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Metoxi-1-(2,3-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, y sus sales fisiológicamente aceptables.

Otro objeto de la presente descripción es la utilización de un compuesto de fórmula general (X):



en la que

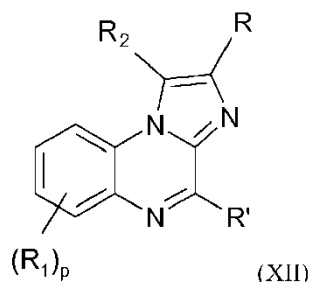
- 5 R, R', R₁ y R₂ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un halógeno o un grupo seleccionado de entre los radicales hidroxilo, alquilo, alqueno, cicloalquilo, tioalquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilo, arilo, aralquilo o un heterociclo saturado o no, eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes, y los radicales ciano, nitroso, nitro, -CF₃, -(CH₂)_nNR₄R₅, -(CH₂)_nCO-NR₄R₅, -(CH₂)_nSO₂-NR₄R₅ o -(CH₂)_nCO₂R₄, -NH-(CH₂)_nNR₄R₅,
- 10 n está comprendido independientemente entre 0 y 4,
- p está comprendido entre 1 y 4,
- 15 R₄ y R₅ representan independientemente un átomo de hidrógeno o grupo seleccionado de entre los radicales alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificado, alqueno lineal o ramificado, cicloalquilo de C₃-C₇, acilo, arilo, aralquilo o un heterociclo, eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes, y sus sales fisiológicamente aceptables, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de los linfomas.
- 20 Preferentemente, R, R₁ y R₂ representan un átomo de hidrógeno, un halógeno o un grupo seleccionado de entre los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terciobutilo, y -(CH₂)_n-(CH=CH)-(CH₂)_{n'}-CH₃ con n" y n'" comprendidos independientemente entre 0 y 4, COOR₄, NR₄R₅ y OR₅, R₄ y R₅ se han definido anteriormente.
- 25 R' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un halógeno o un grupo seleccionado de entre los grupos hidroxilo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, un heterociclo saturado o no y -NH-(CH₂)_nNR₄R₅.
- Preferentemente, R₂ es un átomo de hidrógeno.
- Preferentemente, R' es un grupo cloro, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, aminometilamina o aminoetilamina. Preferentemente, R' es -NH-CH₃, -NH₂ o -NH-(CH₂)₂-NH₂.
- 30 Preferentemente, R se selecciona de entre los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terciobutilo y -(CH₂)_n-(CH=CH)-(CH₂)_{n'}-CH₃ con n" y n'" comprendidos independientemente entre 0 y 4.
- 35 En un modo de realización particular de la descripción, el compuesto utilizado responde a la fórmula general (XI):



en la que R, R', R₁ y R₂ y p se han definido anteriormente.

- 40 Preferentemente, la descripción se refiere a la utilización de un compuesto seleccionado de entre los compuestos siguientes: 1-Isobutilimidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-Isobutilimidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina, N,N-dimetil-1-Isobutilimidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina, N-(2-aminoetil)-1-Isobutilimidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina, 4-Cloro-1-Isobutilimidazo[1,2-a]quinoxalina y 1-Isobutil-4-metoxiimidazo[1,2-a]quinoxalina y sus sales fisiológicamente aceptables.
- 45

En otro modo de realización, la utilización se refiere a un compuesto de fórmula general (XII):



en la que R, R', R₁, R₂ y p se han definido anteriormente.

Preferentemente, la descripción se refiere a la utilización de un compuesto seleccionado de entre los compuestos siguientes: *N*-metil-2-isobutilimidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N,N*-dimetil-2-isobutilimidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-2-Isobutilimidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina 4-Cloro-2-Isobutilimidazo[1,2-*a*]quinoxalina y 2-Isobutil-4-metoxiimidazo[1,2-*a*]quinoxalina y sus sales fisiológicamente aceptables.

Preferentemente, la invención se refiere a los compuestos según la invención para su utilización como medicamento.

Más preferentemente, la invención se refiere a los compuestos según la invención para su utilización como medicamento para el tratamiento de cánceres.

Todavía más preferentemente, la invención se refiere a los compuestos según la invención para el tratamiento de los melanomas o de los linfomas.

La invención tiene también por objeto una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se ha definido anteriormente y un vehículo farmacéutico apropiado.

Otro objeto de la presente invención es un producto que comprende un compuesto tal como se ha definido anteriormente y otro agente activo como producto de combinación para una utilización simultánea, separada o espaciada a lo largo del tiempo en terapia.

La invención se refiere también a la utilización de un compuesto tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de cánceres. Más preferentemente, a la utilización de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de los melanomas o de los linfomas.

En un modo de realización ventajoso, los compuestos según la invención se utilizan en asociación con por lo menos otro agente activo.

La invención se refiere también a unos métodos de tratamiento terapéutico de cánceres que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto (o de una sal fisiológicamente aceptable de un compuesto) según la invención a un individuo. Preferentemente, la invención se refiere a unos métodos de tratamiento terapéutico de los melanomas y de los linfomas. Por halógeno, se entiende en particular según la presente invención los halógenos siguientes: F, Cl, Br y I.

Por alquilo, se entiende en particular los radicales alquilo lineales o ramificados, en particular los radicales alquilo de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆, en particular los radicales metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo o *t*-butilo. Esta definición se aplica también a las partes alquilo de los radicales cicloalquilo, alcoxi, acilo, aralquilo, alquilamino, tioalquilo.

Por alqueno, se entiende preferentemente una cadena hidrocarbonada, monovalente, insaturada y que comprende por lo menos un doble enlace, lineal o ramificado, que comprende de 2 a 6 átomos de carbono, cuyos elementos representativos son, por ejemplo, los grupos vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isoprenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo.

Por cicloalquilo, se entiende ventajosamente los cicloalquilo de C₃-C₇, más particularmente los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Por arilo, se entiende preferentemente uno o varios anillos aromáticos que tienen de 6 a 10 átomos de carbono, pudiendo estar enlazados o fusionados, en particular el fenilo. Esta definición se aplica también a la parte arilo de los radicales aralquilo. El grupo aralquilo es preferentemente (CH₂)_n-fenilo en el que n está comprendido entre 0 y 4.

Por amino o amina, se entiende una amina primaria, secundaria o terciaria.

Por heterociclo, se entiende ventajosamente un anillo de C3-C7 que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de entre el nitrógeno, el oxígeno o el azufre, en particular los heterociclos se seleccionan de entre tienilo, furilo, quinolinilo, indolilo, pirazolo, pirrolo, piridina, pirimidina, imidazol.

Por "cáncer" se entiende todas las formaciones neoplásicas malignas, sea cual sea la naturaleza histológica. Existen dos grandes categorías de tumores malignos: los carcinomas, de origen epitelial, y los sarcomas, de origen conjuntivo. Los tumores malignos están formados de células atípicas, invasoras o diseminantes, caracterizadas generalmente por un poder de incremento autónomo, una delimitación imprecisa, una capacidad de invasión de los tejidos y vasos próximos y una tendencia a diseminar por la producción de metástasis. Se citarán en particular los cánceres de mama, de próstata, de pulmones, de esófago, de piel, de vejiga, de estómago, de hígado, de útero, de colon y de recto.

Por "melanoma" se entiende un tumor maligno que se desarrolla a costa de los tejidos pigmentados, los de la piel o del ojo más especialmente.

Por "linfoma" se entiende cualquier tumor, generalmente maligno, debido a una proliferación de las células del tejido linfoide, que se desarrolla sobre todo a nivel del bazo o de los ganglios.

Por sal farmacéuticamente aceptable, se entiende preferentemente según la invención una sal de ácido farmacéuticamente aceptable, es decir con cualquier ácido no tóxico, incluyendo los ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales ácidos incluyen el ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico y para-toluenosulfónico.

La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se ha definido anteriormente y un vehículo farmacéutico apropiado.

Estas composiciones pueden formularse para la administración a los mamíferos, incluyendo el hombre. La posología varía según el tratamiento y según la afección en cuestión. Estas composiciones se realizan con el fin de poder administrarse por vía digestiva o parenteral.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, local o rectal, el ingrediente activo puede administrarse en formas unitarias de administración, en mezcla con unos soportes farmacéuticos clásicos, a los animales o a los seres humanos. Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas, los polvos, los gránulos y las soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual y bucal, las formas de administración subcutánea, intramuscular, intravenosa, intranasal o intraocular y las formas de administración rectal.

Cuando se prepara una composición sólida en forma de comprimidos, se mezcla el ingrediente activo principal con un vehículo farmacéutico tal como la gelatina, el almidón, la lactosa, el estearato de magnesio, el talco, la goma arábiga o análogos. Se pueden recubrir los comprimidos de sacarosa o de otras materias apropiadas, o también se pueden tratar de tal manera que tengan una actividad prolongada o retrasada y que liberen de manera continua una cantidad predeterminada de principio activo.

Se obtiene una preparación en cápsulas mezclando el ingrediente activo con un diluyente y vertiendo la mezcla obtenida en unas cápsulas blandas o duras.

Una preparación en forma de sirope o de elixir puede contener el ingrediente activo conjuntamente con un edulcorante, un antiséptico, así como un agente que da sabor y un colorante apropiado.

Los polvos o los gránulos dispersables en agua pueden contener el ingrediente activo en mezcla con unos agentes de dispersión o unos agentes humectantes, o unos agentes de puesta en suspensión, así como con correctores de sabor o edulcorantes.

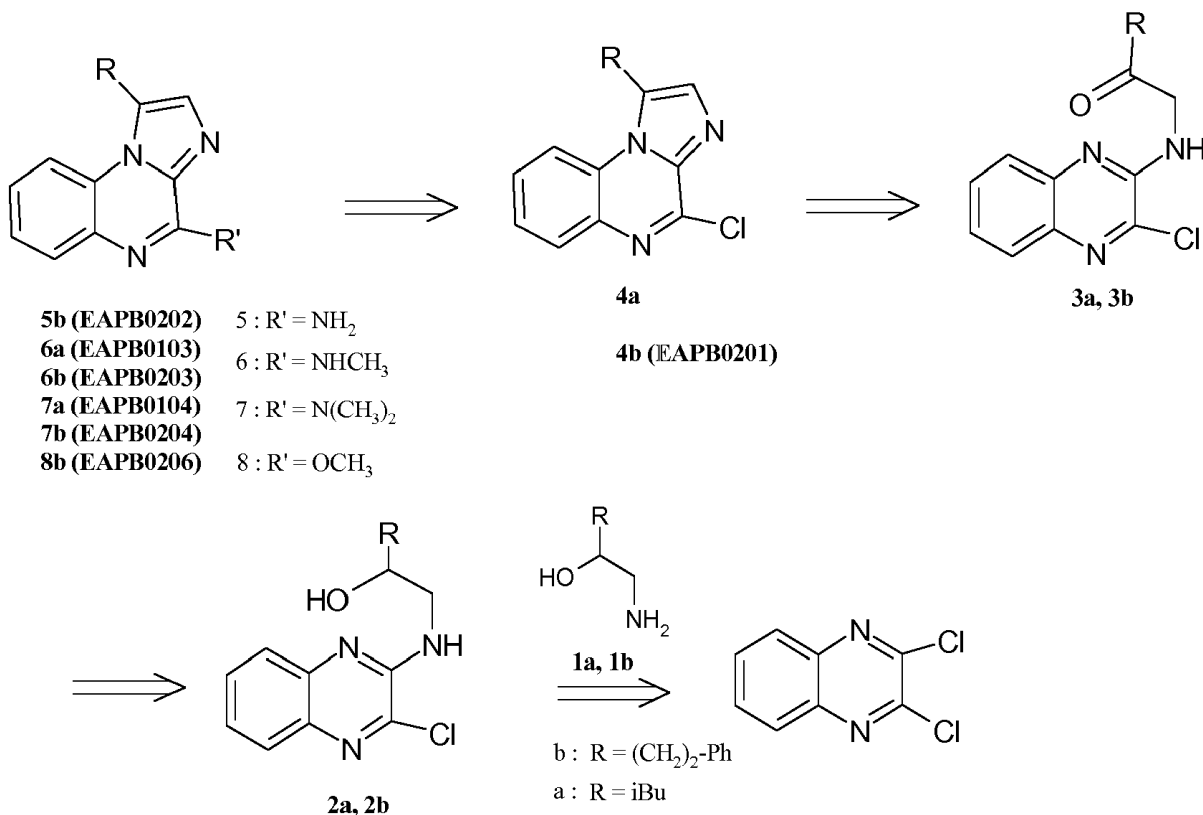
Los compuestos según la invención pueden utilizarse en terapia solos, o en combinación con por lo menos otro agente activo. Estos otros agentes activos se seleccionan en particular de entre los activos apropiados para el tratamiento de los cánceres. Puede tratarse de adyuvantes que permiten mejorar la actividad de los compuestos según la invención, o también de otros activos conocidos por su uso en el tratamiento de dichas afecciones. Tales agentes activos son bien conocidos por el experto en la materia, disponibles en el comercio o también descritos en trabajos de referencia como el Diccionario Vidal, editado con actualizaciones cada año, en particular los agentes activos agrupados bajo las familias farmacoterapéuticas "Cancerología Hematología".

La presente invención se refiere por lo tanto también a un producto que comprende un compuesto según la invención y otro agente activo como producto de combinación para una utilización simultánea, separada o espaciada a lo largo del tiempo en terapia, y en particular en el tratamiento de cánceres.

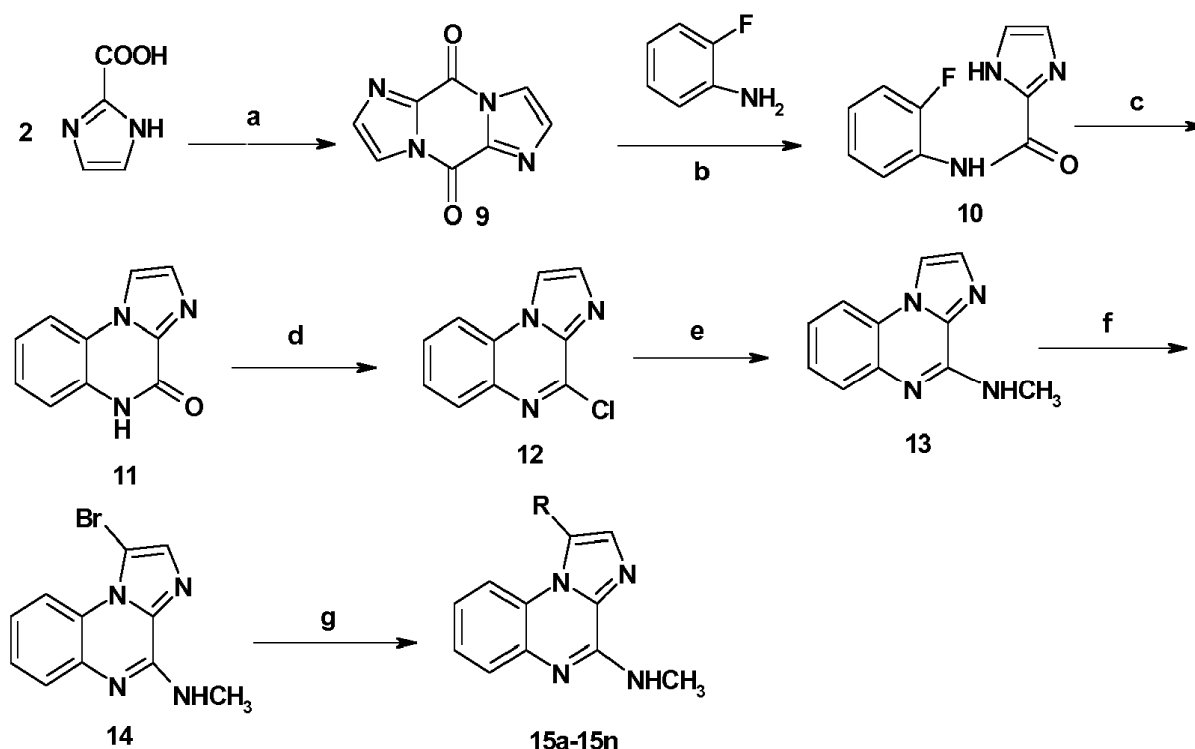
- 5 Los compuestos según la invención pueden prepararse según los diferentes modos de preparación expuestos a continuación y en los ejemplos.

Síntesis 1 (referencia): los derivados imidazo[1,2-*a*]quinoxalinas se han obtenido por condensación entre un α -aminoalcohol y una quinoxalina, seguida de una ciclación intramolecular y de diferentes sustituciones nucleófilas. Los α -cianoalcoholes (2-hidroxi-4-metilpentanonitrilo o 2-hidroxi-4-fenilbutanonitril) resultan de la reacción entre el isovaleraldehído en serie **a** o el 3-fenilpropionaldehído en serie **b**, y el cianuro de sodio. Son reducidos después con la ayuda del hidruro de aluminio litio para dar los α -aminoalcoholes correspondientes (es decir el 1-amino-4-metilpentan-2-ol **1a**, o bien el 1-amino-4-fenilbutan-2-ol **1b**). Los **1a** y **1b** se concensan después con 2,3-dicloroquinoxalina en presencia de trietilamina en el dioxano para formar el 1-[(3-cloroquinoxalin-2-il)amino]-4-metilpentan-2-ol **2a** y el 1-[(3-cloroquinoxalin-2-il)amino]-4-fenilbutan-2-ol **2b**. Una oxidación de estos dos compuestos por el complejo trimetilamina trióxido de azufre es necesaria para permitir su ciclación intramolecular y obtener respectivamente los derivados **4a** y **4b**. Finalmente, una sustitución nucleófila se efectúa sobre los dos derivados clorados para dar **5b**, **6a**, **6b**, **7a**, **7b**, **8b** según la naturaleza del grupo R (véase el esquema siguiente).

Síntesis 2 (invención): El dímero **9** diimidazo[1,2-*a*]:[1',5'-*d*]piperazin-5,10-diona resulta de la condensación biomolecular del ácido imidazo-2-carboxílico en presencia de cloruro de trionilo. Se acopla después a la ortofluoroaninina para dar el producto intermedio **10**. La construcción del compuesto tricíclico **11**, se realiza por ciclación intramolecular **10**, en presencia de hidruro de sodio en dimetilacetamida. Una etapa de cloración seguida de una sustitución con una metilamina conduce al compuesto **13**. El compuesto **13** se broma después por la N-bromosuccinimida para dar el compuesto bromado **14**, que se sustituirá a su vez por unos grupos alquilo a través de las reacciones de suzuki para dar los compuestos **15a a 15n** (véase el esquema siguiente).



Síntesis 1 de la serie imidazo[1,2-*a*]quinoxalina (referencia)



Síntesis 2 de la serie 1H-imidazo[1,2-a]quinoxalina (invención)

- 5 Reactivos y condiciones: (a) SOCl_2 reflujo, 18 h; (b) NaHMDS, THF, 5 h; (c) NaH, DMA, reflujo, 10 h; (d) POCl_3 , reflujo, 6 h; (e) EtOH, NHCH_3 , 20 h, t.a.; (f) NBS, CHCl_3 , reflujo, 2 h; (g) ácido arilborónico ($\text{R}_1\text{-B}(\text{OH})_2$), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , DME, MW (140°C, 20 min).

Figuras

Figura 1 (referencia): Los efectos de la fotemustina (20 mg/kg una vez por semana durante 3 semanas) y de **EAPB0203** (20 mg/kg dos veces por semana durante 3 semanas) sobre el crecimiento tumoral en ratones SWISS atímicas xenoinjertados por la línea celular M4Be del melanoma humano, administraciones de fotemustina y de **EAPB0203**; administraciones de **EAPB0203**. ▲, control; ■, **EAPB0203**; ●, fotemustina. Los datos son los resultados de un solo experimento realizado sobre seis ratones por grupo. Los resultados se representan en media $\pm$ S.E.M. Diferencia significativa entre los tres grupos de tratamiento: *, $P < 0,05$; **, $0,002 < P < 0,009$; ***, $P \leq 0,001$.

Figura 2 (referencia): Las líneas celulares humanas malignas HTLV-I-positivas y HTLV-I-negativas son sensibles a **EAPB0203**, pero los linfocitos T normales activados o no son resistentes. Efectos de **EAPB0203** sobre el crecimiento de las líneas T humanas no infectadas por el virus HTLV-I (CEM, Jurkatt, Molt-4 y HuT-78), de las líneas T humanas HTLV-I-positivas (HuT-102 y C8166, y MT2), y de los linfocitos normales en reposo o activados por PHA. Los PBMC normales activados se han complementado con un 2% PHA. **EAPB0203** se ha añadido a las concentraciones indicadas en mol/l para 24-96 h. El crecimiento celular se analiza con el kit no radioactivo de proliferación celular 'CellTiter 96®'. Los resultados se expresan con respecto al porcentaje del control (0,1% DMSO) y representan la media de los resultados obtenidos en tres experimentos independientes.

Figura 3 (referencia): **EAPB0203** induce a la parada del ciclo celular en fase G2/M en las líneas humanas de células T HTLV-I-positivas y HTLV-I-negativas. (a) Los efectos de **EAPB0203** sobre la distribución del ciclo celular de las células CEM, de HuT-102, de MT2, y de Jurkatt. Las células tratadas por **EAPB0203** se marcaron con yoduro de propidio (50 mg/ml) y el análisis de ciclo celular se ejecutó por citometría de flujo FACScan. (b) El porcentaje pre-G1 representa las células apoptóticas. (c) Las células en ciclo, la suma de fases (S+G2/M), se representan en porcentaje de las células no apoptóticas. Los resultados son representativos de dos experimentos independientes.

Ejemplos

1) Síntesis de los compuestos imidazo[1,2-a]quinoxalinas

2-Hidroxi-4-metilpentanenitrilo (referencia)

Se añaden 10 g (116 mmoles) de isovaleraldehído durante 2 o 3 minutos a una solución de NaHSO₃ al 37% acuoso (25 ml, 116 mmoles), a 0°C, y bajo agitación. Un precipitado blanco de bisulfito se forma casi inmediatamente. Una solución de NaCN (5,7 g, 116 mmoles) en H₂O (30 ml) se añade entonces gota a gota, durante 45 min. Se mantiene la agitación durante 18 h a temperatura ambiente; durante este tiempo el precipitado se ha solubilizado y dos capas no-miscibles se han formado. La mezcla se extrae a Et₂O (30 ml). Las fases etéreas se combinan, se secan por Na₂SO₄ y evaporadas para dar un aceite amarillo utilizado sin más purificación (12,21 g, 93%); RMN ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ: 0,88 (d, J=6 Hz, 6H), 1,51-1,98 (m, 3H, H-3+H-4), 4,20 (s, Br, OH), 4,45 (t, J=7 Hz, 1H); RMN ¹³C (25 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 21,6, 22,1, 23,8, 43,1, 58,3, 121,3. Análisis calculado para C₆H₁₁NO: C, 63,68; H, 9,80; N, 12,38. Experimental: C, 63,56; H, 9,75; N, 12,42.

2-Hidroxi-4-fenilbutanenitrilo (referencia)

Se prepara el 2-hidroxi-4-fenilbutanenitrilo a partir del 3-fenilpropionaldehído según el protocolo descrito para 2-hidroxi-4-metilpentanenitrilo; (11,14 g, 83,2 mmoles) 3-fenilpropionaldehído, NaHSO₃ (17,7 ml de solución a 37%, 83 mmoles), (4,08 g, 83,2 mmoles) de NaCN en H₂O (18 ml). El producto, un aceite amarillo, se utiliza sin más purificación (12,4 g, 93%); RMN ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ: 2,02-2,25 (m, 2H), 2,76-2,91 (m, 2H), 3,98 (s, 1H), 4,39 (t, J=8 Hz, 1H), 7,26 (d, J=3 Hz, 5H); RMN ¹³C (25 MHz, CDCl₃) δ: 30,49, 36,37, 59,92, 120,04, 126,28, 128,28, 128,49, 139,60. Análisis calculado para C₁₀H₁₁NO: C, 74,51; H, 6,88; N, 8,69. Experimental: C, 74,38; H, 6,97; N, 8,42.

1-Amino-4-metilpentan-2-ol (1a) (referencia)

Una solución de 2-hidroxi-4-metilpentanenitrilo (12,13 g, 107 mmoles) disuelta en Et₂O (50 ml), se añade gota a gota, durante 45 minutos, con un ligero reflujo, en una solución de LiAlH₄ (8,12 g, 214 mmoles) en Et₂O (160 ml) bajo agitación. Después de la adición, la mezcla se vuelve a calentar a reflujo durante 90 mn. Después del enfriamiento a 0-5°C, el exceso de LiAlH₄ se neutraliza por adición gota a gota de H₂O (8 ml), de NaOH acuoso al 15% (8 ml) y de H₂O (40 ml). La mezcla se agita hasta que todo el LiAlH₄ haya sido neutralizado y que un precipitado blanco se haya formado. La mezcla se filtra y el precipitado se lava con Et₂O. La fase orgánica se seca (por unos gránulos de KOH) y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida para obtener un aceite naranja que se utiliza sin más purificación (11,78 g, 94%); RMN ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ: 0,74 (d, J=7 Hz, 6H), 1,04 (m, 2H, H-3), 1,56 (m, J=7 Hz, 1H, H-4), 2,41 (m, 5H, H-1, OH, NH₂), 3,40 (m, J=4 Hz, 1H, H-2); RMN ¹³C (25 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 21,90, 23,20, 24,30, 43,80, 47,80, 69,90. Análisis calculado para C₆H₁₅NO: C, 61,49; H, 12,90; N, 11,95. Experimental: C, 61,70; H, 12,53; N, 11,67.

1-Amino-4-fenilbutan-2-ol (1b) (referencia)

Se prepara **1b** a partir de 2-Hidroxi-4-fenilbutanenitrilo según el protocolo descrito para **1a**; LiAlH₄ (6,2 g, 163 mmoles), Et₂O (120 ml), 2-Hidroxi-4-fenilbutanenitrilo (12,4 g, 77 mmoles), H₂O (6,2 ml), NaOH acuoso al 15% (6,2 ml) y H₂O (18 ml). El producto, un aceite naranja, se utiliza sin más purificación (11 g, 87%); RMN ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ: 1,80 (m, 3H), 2,65 (m, 4H), 3,62 (m, 3H), 7,21 (s, 5H); RMN ¹³C (25 MHz, CDCl₃) δ: 33,98, 36,25, 70,92, 125,46, 128,04, 141,74. Análisis calculado para C₁₀H₁₅NO: C, 72,69; H, 9,15; N, 8,48. Experimental: C, 72,45; H, 9,33; N, 8,24.

1-[(3-Cloroquinoxalin-2-il)amino]-4-metilpentan-2-ol (2a) (referencia)

Se ha añadido la 2,3-dicloroquinoxalina (18,05 g, 90,7 mmoles) a una solución de **1a** bruta (11,7 g, 99,8 mmoles) y Et₃N (19 ml, 13,8 g, 136 mmoles) en dioxano (210 ml). La solución obtenida se calienta a reflujo (bajo N₂) durante 6 h, se enfría después hasta temperatura ambiente. Et₃N, HCl se elimina por filtración y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo naranja-oscuro se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyente: CH₂Cl₂/MeOH (100:0→99:1), para obtener un sólido amarillo (12,14 g, 48%); RMN ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ: 0,72 (d, 3H), 0,78 (d, 3H), 1,60 (m, 3H), 3,68 (m, 4H), 5,82 (t, 1H), 7,58 (m, 4H); RMN ¹³C (25 MHz, CDCl₃) δ: 22,17, 23,35, 24,60, 44,32, 48,62, 69,67, 125,30, 125,62, 127,91, 130,36, 136,52, 137,92, 140,59, 148,62. Análisis calculado para C₁₄H₁₈N₃OCl: C, 60,10; H, 6,49; N, 15,02. Experimental: C, 59,87; H, 6,62; N, 15,25.

1-[(3-Cloroquinoxalin-2-il)amino]-4-fenilbutan-2-ol (2b) (referencia)

Se obtiene **2b** a partir de **1b** según el protocolo descrito para **2a**; 2,3-dicloroquinoxalina (9,95 g, 50 mmoles), **1b** (9,02 g, 55 mmoles) en dioxano (250 ml) con Et₃N (7,57 g, 75 mmoles). El producto bruto se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyente: CH₂Cl₂/MeOH (98:2) para obtener un sólido amarillo (10 g, 61%); RMN ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ: 1,76-1,97 (m, 2H), 2,70-2,90 (m, 2H), 3,53-4,05 (m, 4H), 5,96 (t, J=5 Hz, 1H), 7,23-7,82 (m, 9H). Análisis calculado para C₁₈H₁₈N₃OCl: C, 65,95; H, 5,53; N, 12,82. Experimental: C, 66,16; H, 5,43; N, 12,58.

1-[(3-Cloroquinoxalin-2-il)amino]-4-metilpentan-2-ona (3a) (referencia)

Una mezcla de **2a** (6,96 g, 24,8 mmoles), de 28,4 ml Et₃N y de complejo de trimetilamina de trióxido azufrado (7,9 g, 56,8 mmoles) en 28,4 ml de DMSO, se agita toda una noche (bajo N₂) a temperatura ambiente, después se añade agua helada (50 ml). La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3×30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secan (CaCl₂) y se evaporan bajo presión reducida. Los residuos se purifican por cromatografía sobre columna de sílice, eluyente: C₆H₁₂/Et₂O (85:15) para dar un sólido beige (4,18 g, 61%); RMN ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ: 0,93 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,40 (s, 2H), 4,38 (d, 2H), 6,39 (t, 1H), 7,59 (m, 4H); RMN ¹³C (25 MHz, CDCl₃) δ: 22,56, 25,01, 49,28, 51,55, 125,34, 125,87, 127,98, 130,14, 136,65, 137,92, 140,99, 147,30, 205,01. Análisis calculado para C₁₄H₁₆N₃OCl: C, 60,54; H, 5,81; N, 15,13. Experimental: C, 60,32; H, 6,06; N, 14,95.

1-[(3-Cloroquinoxalin-2-il)amino]-4-fenilbutan-2-ona (3b) (referencia)

Se prepara **3b** a partir de **2b** según el protocolo descrito para **3a**; **2b** (4,7 g, 14,4 mmoles), 14,4 ml DMSO, 14,4 ml Et₃N, y Me₃N·SO₃ (4 g, 28,8 mmoles). El producto se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyente: C₆H₁₂/Et₂O (80:20) para dar un sólido amarillo (4,51 g, 96%); RMN ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ: 2,82-3,01 (m, 4H), 4,38 (d, J=5 Hz, 2H), 6,4 (m, 1H), 7,23-7,84 (m, 9H). Análisis calculado para C₁₈H₁₆N₃OCl: C, 66,36; H, 4,95; N, 12,90. Experimental: C, 66,53; H, 5,23; N, 12,78.

4-Cloro-1-Isobutilimidazo[1,2-a]quinoxalina (4a) (EAPB0101) (referencia)

Se solubiliza **4a** (16,39 g, 23 mmoles) en una mezcla de anhídrido trifluoroacético (100 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml), y se agita bajo nitrógeno durante 24 h a temperatura ambiente. El disolvente se evapora después bajo presión reducida y el residuo se solubiliza en diclorometano (300 ml). La fase orgánica se lava con una solución al 5% de NaHCO₃ (75 ml) y después con agua, se seca por Na₂SO₄ y se concentra al vacío para dar un aceite naranja. El producto se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyente C₆H₁₂/Et₂O (95:5) para dar un sólido beige (5,04 g, 84%); RMN ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ: 1,07 (d, J=6-7 Hz, 6H), 2,16 (m, 1H), 3,11 (d, J=6-7 Hz, 2H), 7,53-7,64 (m, 3H), 7,96-8,16 (m, 2H); RMN ¹³C (25 MHz, CDCl₃) δ: 22,41, 26,88, 36,66, 115,39, 126,50, 128,41, 128,94, 130,04, 132,02, 134,37, 135,61, 136,60, 143,66. Anal. calculado para C₁₄H₁₄N₃Cl: C, 64,74; H, 5,43; N, 16,18. Encontrado: C, 64,66; H, 5,55; N, 15,86.

4-Cloro-1-(2-feniletil)imidazo[1,2-a]quinoxalina (4b) (EAPB0201) (referencia)

Se prepara **4b** a partir de **3b** según el protocolo descrito para **4a**; **3b** (4 g, 12,2 mmoles), anhídrido trifluoroacético (100 ml), ácido trifluoroacético (4 ml). El producto se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyente: CH₂Cl₂/MeOH (98:2) para dar un sólido amarillo (2,5 g, 66%); RMN ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ: 3,20-3,31 (m, 2H), 3,53-3,68 (m, 2H), 7,32 (s, 5H), 7,54-7,63 (m, 3H), 7,99-8,31 (m, 2H); RMN ¹³C (25 MHz, CDCl₃) δ: 30,05, 33,80, 115,34, 126,54, 126,66, 128,19, 128,46, 128,70, 129,94, 129,20, 133,00, 139,72. Análisis calculado para C₁₈H₁₄N₃Cl: C, 70,24; H, 4,58; N, 13,65. Experimental: C, 70,04; H, 4,96; N, 13,82.

1-Isobutilimidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina (5a) (EAPB0102) (referencia)

Se calienta **4a** (1 g, 3,85 mmoles) a 120°C durante 4 h en presencia de una solución acuosa de amoníaco (60 ml a 30% (peso/volumen), 0,5 mmoles). La mezcla de la reacción se enfría hasta temperatura ambiente y después se filtra. El precipitado se lava con H₂O (10 ml), se disuelve en CH₂Cl₂ (25 ml), y la fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y después se concentra a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyente: CH₂Cl₂/MeOH (90:10) para dar un sólido amarillo (0,75 g, 81%); RMN ¹H (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,07 (m, J=6-7 Hz, 1H), 3,09 (d, J=6-7 Hz, 2H), 7,08-8,05 (m, 7H). Análisis calculado para C₁₄H₁₆N₄: C, 69,97; H, 6,71; N, 23,32. Experimental: C, 70,13; H, 6,97; N, 23,07.

1-(2-feniletil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina (5b) (EAPB0202) (referencia)

Se prepara **5b** a partir de **4b** según el protocolo descrito para **5a**; **4b** (0,8 g, 2,6 mmoles); solución acuosa de amoníaco (48 ml al 30% (peso/volumen), 0,4 mmoles). Un sólido amarillo se obtiene después de la purificación por cromatografía sobre columna como se indica para **5a** (0,465 g, 62%); RMN ¹H (100 MHz, CDCl₃) δ: 3,10-3,24 (m, 2H), 3,48-3,63 (m, 2H), 5,74 (s, 2H), 7,20-7,48 (m, 8H), 7,69 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J=7,9 Hz, 1H); RMN ¹³C (25 MHz, CDCl₃) δ: 29,75, 34,00, 115,01, 123,09, 125,94, 126,33, 126,78, 128,08, 128,46, 130,51, 130,89, 137,50, 140,04, 148,44. Análisis calculado para C₁₈H₁₆N₄: C, 74,98; H, 5,59; N, 19,43. Experimental: C, 74,86; H, 5,75; N, 19,37.

1-Isobutil-N-metilimidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina (6a) (EAPB0103) (referencia)

Una solución acuosa de metilamina (0,6 ml al 40% (peso/volumen), 6,93 mmoles) se añade gota a gota a una solución de **4a** (0,6 g, 2,31 mmoles) en EtOH absoluto (15 ml) a temperatura ambiente y bajo agitación. Después de 40 h, se añade otra porción de solución acuosa de metilamina (0,6 ml al 40% (peso/volumen), 6,93 mmoles) y se mantiene bajo agitación durante 3 horas suplementarias. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el

residuo obtenido se disuelve en CH_2Cl_2 (50 ml). La fase orgánica se lava sucesivamente con NaHCO_3 al 5% (30 ml) y H_2O (30 ml), se seca (Na_2SO_4) y se concentra bajo presión reducida. El producto se purifica sobre cromatografía sobre columna de sílice, eluyente: $\text{C}_6\text{H}_{12}/\text{EtO Ac}$ (70:30) para obtener un sólido color crema (0,49 g, 83%); RMN ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ : 1,04 (d, $J=6,2$ Hz, 6H), 1,90-2,35 (m, 1H), 3,03 (d, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,20 (d, $J=4,9$ Hz, 3H), 6,10-6,40 (m, 1H), 7,10-7,55 (m, 3H), 7,60-8,00 (m, 2H); RMN ^{13}C (25 MHz, CDCl_3) δ : 22,43, 26,93, 27,37, 36,65, 115,15, 122,49, 125,93, 126,63, 127,38, 130,43, 131,32, 134,01, 138,23, 148,41. Análisis calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4$: C, 70,84; H, 7,13; N, 22,03. Experimental: C, 71,12; H, 7,44; N, 22,21.

N-Metil-1-(2-feniletil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina (6b) (EAPB0203) (referencia)

Se prepara **6b** a partir de **4b** según el protocolo descrito para **6a**; solución acuosa de metilamina (0,260 ml al 40% (peso/volumen), 3 mmoles), **4b** (0,307 g, 1 mmoles). El producto bruto se purifica por cromatografía sobre columna, eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90:10) para obtener un sólido amarillo (0,2 g, 66%); RMN ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ : 3,07-3,22 (m, 5H), 3,42-3,58 (m, 2H), 6,56 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,12-7,45 (m, 7H), 7,73 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J=7,9$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (25 MHz, CDCl_3) δ : 27,27, 29,76, 33,96, 114,93, 122,28, 125,79, 126,33, 127,05, 129,16, 129,49, 129,79, 130,51, 133,72, 133,97, 140,24, 149,14. Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4$: C, 75,47; H, 6,00; N, 18,43. Experimental: C, 75,68; H, 6,15; N, 18,51.

1-Isobutil-*N,N*-dimetilimidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina (7a) (EAPB0104) (referencia)

Se prepara **7a** a partir de **4a** según el protocolo descrito para **6a**; solución acuosa de dimetilamina (1,3 ml al 40% (peso/volumen), 11,55 mmoles), **4a** (1,03 g, 3,85 mmoles) en EtOH absoluto (10 ml). El producto bruto se purifica por cromatografía sobre columna de sílice, eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (97:3) para dar un sólido blanco (0,8 g, 78%); RMN ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ : 1,03 (d, $J=6-7$ Hz, 6H), 2,16 (m, $J=6-7$ Hz, 1H), 3,03 (d, $J=6-7$ Hz, 2H), 3,58 (s, 6H), 7,15-7,41 (m, 3H), 7,62-7,72 (m, 1H), 7,86-7,95 (m, 9H); RMN ^{13}C (25 MHz, CDCl_3) δ : 22,42, 26,75, 36,89, 40,00, 114,86, 122,05, 125,80, 126,50, 126,80, 126,98, 129,51, 131,08, 134,74, 137,74, 149,15. Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4$: C, 71,61; H, 7,51; N, 20,88. Experimental: C, 71,77; H, 7,23; N, 20,64.

N,N-Dimetil-1-(2-feniletil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina (7b) (EAPB0204) (referencia)

Se prepara **7b** a partir de **4b** según el protocolo descrito para **7a**; **4b** (0,32 g, 1 mmoles), solución acuosa de dimetilamina (0,44 ml al 40% (peso/volumen), 3,90 mmoles). El producto se purifica por cromatografía sobre columna como se indica para **7a** y se obtiene un sólido beige (0,2 g, 65%); RMN ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ : 3,09-3,26 (m, 2H), 3,42-3,54 (m, 2H), 3,59 (s, 6H), 7,14-7,42 (m, 8H), 7,70 (d, $J=6,5$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=6,9$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (25 MHz, CDCl_3) δ : 30,41, 34,30, 40,12, 114,99, 125,25, 126,02, 126,58, 127,07, 128,43, 128,75, 129,89, 130,02, 134,84, 137,82, 140,57, 149,21. Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4$: C, 75,92; H, 6,37; N, 17,71. Experimental: C, 75,82; H, 6,15; N, 17,57.

4-Metoxi-1-(2-feniletil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina (8b) (EAPB0206) (referencia)

Una solución metanólica de metilato de sodio se ha preparado a partir del sodio (0,23 g, 10 mmoles) y del metanol seco (70 ml). Se ha añadido **4b** (1 g, 4,9 mmoles) y la solución resultante se ha calentado a reflujo durante 2 h y se ha dejado bajo agitación durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ha evaporado hasta sequedad al vacío y el residuo se ha disuelto en diclorometano (150 ml), lavado con cloruro de sodio (100 ml), agua (100 ml), y evaporado para dar el producto bruto. Este último se ha purificado por cromatografía sobre columna, eluyente: diclorometano/metanol (98/2), para obtener el compuesto **8b** (1,3 g, 95%); RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 8,77 (d, 1H, H1), 8,27 (dd, 1H, H9), 7,81 (dd, 1H, H6), 7,74 (d, 1H, H2), 7,56 (m, 2H, H7+H8), 4,15 (s, 3H, OCH3). Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$: C, 75,23; H, 5,65; N, 13,85. Experimental: C, 75,19; H, 5,69; N, 13,88.

Diimidazo[1,2-*a*:1'-2'-*d'*]pirazin-5,10-diona (9) (invención)

El ácido 2-imidazocarboxílico (2,5 g, 22,3 mmoles) se pone en suspensión en cloruro de tionilo (40 ml). La mezcla se lleva a reflujo, bajo agitación durante 18 h. Se obtiene una mezcla blanquecina que torna marrón anaranjado. El medio de reacción se enfría y después se filtra sobre sinterizado. El sólido amarillo así obtenido se lava con tolueno, y se seca al vacío (3,52 g, 84,4%); RMN ^1H (300MHz, DMSO-d_6) δ : 8,1 (s, 2H, ArH); 7,45 (s, 2H, ArH). Análisis calculado para $\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_2$: C, 51,07; H, 2,14; N, 29,78. Experimental: C, 51,15; H, 2,21; N, 29,46.

N-(2-Fluorofenil)-1H-imidazol-2-carboxamida (10) (invención)

La orto-fluoroanilina (1,91 ml, 19,77 mmoles) se mezcla con una solución de THF anhidra (13 ml) a -10°C , después se introduce una solución de sodio bis(trimetilsilil)amida (NaHMDS) (45,2 ml, 45,2 mmoles en THF 1M). La mezcla se deja bajo agitación durante 1 h a -10°C ; se añade después una suspensión de **9** (1,77 g, 9,4 mmoles) en THF anhidro (20 ml), la mezcla obtenida se deja bajo agitación a temperatura ambiente, durante 3 h aproximadamente. Para detener la reacción, se introduce gota a gota una solución de ácido acético. Se forma

entonces un precipitado rojo ladrillo. El disolvente se evapora al vacío, después se añade sobre el residuo seco, agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Aparece entonces un precipitado rojo-marrón recuperado por filtración. El sólido obtenido se lava con agua y después con hexano, y se seca al vacío. Se obtiene un sólido marrón (3,24 g, 80%); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,12 (dd, 1H, ArH), 7,92 (dd, 1H, ArH), 6,92 (t, 1H, ArH), 7,13 (t, 1H, ArH), 7,07 (s, 2H, CH-CH). Análisis calculado para C₁₀H₈FN₃O: C, 58,54; H, 3,93; N, 20,48. Experimental: C, 58,33; H, 3,55; N, 20,14.

5H-Imidazo[1,2-a]quinoxalin-4-ona (11) (invención):

Se solubiliza **10** (2 g, 9,75 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (DMA) (80 ml) antes de añadir hidruro de sodio (NaH al 60% en peso) (1,5 g, 62 mmoles). La mezcla así obtenida se lleva a reflujo durante 15 h. La reacción se sigue por CCM, eluyente: MeOH/CH₂Cl₂ (10/90). Ésta no siendo completa, se añaden 2 equivalentes de NaH. La mezcla se deja a reflujo durante 30 h. Una vez terminada la reacción, la mezcla se concentra al vacío, después se añade sobre el residuo seco agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Un precipitado marrón se forma, se recoge por filtración, se lava con agua y se seca al vacío. Se obtiene un sólido beige (1,42 g, 79%). Análisis calculado para C₁₀H₇N₃O: C, 64,86; H, 3,81; N, 22,69. Experimental: C, 64,44; H, 4,03; N, 22,98.

4-Cloroimidazo[1,2-a]quinoxalina (12) (invención):

El compuesto **11** (1,4 g, 6,4 mmoles) se solubiliza en oxiclórico de fósforo (24 ml), y N,N dietilnilina (3,6 ml). La mezcla de reacción obtenida se lleva a reflujo durante 2 h aproximadamente. El producto es insoluble en POCl₃ incluso después del calentamiento. La reacción se sigue por CCM, eluyente: CH₂Cl₂/MeOH (95/5). Una CCM muestra la presencia del producto final, pero también la aparición de productos de degradación. La mezcla de reacción es de color marrón oscuro. El POCl₃ se evapora al vacío. El residuo se enfría en un baño de hielo, antes de añadir un poco de agua y, gota a gota, una solución saturada de bicarbonato de sodio para neutralizar el POCl₃. Aparición de una ligera espuma amarilla y de un precipitado marrón. El sólido se aísla por filtración y se recrystaliza en metanol. Se obtiene un sólido beige (0,97 g, 75%); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,5 (s, 1H, N-CH-C), 8,06 (d, 1H, ArH), 7,56 (s, 1H, C-CH-N), 7,35 (m, 1H, ArH), 7,25 (m, 2H, ArH). Análisis calculado para C₁₀H₆N₃Cl: C, 58,98; H, 2,97; N, 20,64. Experimental: C, 59,12; H, 2,76; N, 20,45.

N-Metilimidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina (13) (invención):

El compuesto **12** (0,110 g, 0,54 mmoles) se solubiliza en EtOH (10 ml), después se introduce una solución de metilamina en agua (un 40% en peso) (0,15 ml, 1,74 mmoles). La mezcla se deja bajo agitación en un autoclave, a temperatura ambiente durante por lo menos 15 h. El producto, en primer lugar insoluble, se solubiliza poco después. La evolución de la reacción se controla por CCM, eluyente: CH₂Cl₂/MeOH (95/5). Al cabo de 15 h, se añaden 1,5 eq. (0,06 ml) de metilamina. Después de 5 h de agitación, la reacción no evoluciona más. El disolvente se evapora al vacío en seco. El residuo amarillento obtenido se solubiliza en diclorometano (10 ml). Esta fase orgánica se lava con la ayuda de una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y después agua (10 ml). Después, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora al vacío. Se recupera un sólido blanco. El residuo se purifica sobre columna de gel de sílice con el fin de eliminar las trazas de producto de partida, eluyente: CH₂Cl₂/AcEt (70/30). Se obtiene un sólido blanco (0,99 g, 93%); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,92 (s, 1H, C-CH-N), 7,75 (dd, J₁=1,22Hz, J₂=8,17Hz, 1H, ArH), 7,65 (dd, J₁=1,26Hz, J₂=8,06Hz, 1H, ArH), 7,52 (s, 1H, N-CH-C), 7,4 (t, 1H, ArH), 7,25 (t, 1H, ArH), 6,15 (s, 1H, NH), 3,25 (d, 3H, -CH₃); RMN ¹³C (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 142,25, 139,17, 131,99, 129,40, 128,17, 127,20, 125,14, 124,34, 114,14, 113,89, 29,20. Análisis calculado para C₁₁H₁₀N₄: C, 66,65; H, 5,08; N, 28,26. Experimental: C, 66,26; H, 5,53; N, 28,23.

1-Bromo-N-metilimidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina (14) (invención)

Una solución de **13** (1,5g, 7,5 mmoles) y de N-bromosuccinimida (1,5g, 7,5 mmoles) en cloroformo se calienta a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se enfría, se lava con una solución de hidrogenocarbonato de sodio al 5%, se seca con sulfato de sodio, y se evapora al vacío. El residuo se purifica sobre columna de gel de sílice, eluyente: CH₂Cl₂/MeOH (85/15). Se obtiene un sólido blanco (1,18 g, 57%); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,10 (s, 1H, C-CH-N), 7,75 (dd, 1H, ArH), 7,65 (dd, 1H, ArH), 7,4 (t, 1H, ArH), 7,25 (t, 1H, ArH), 6,15 (s, 1H, NH), 3,25 (d, 3H, -CH₃). Análisis calculado para C₁₁H₉N₄Br: C, 47,68; H, 3,27; N, 20,22. Experimental: C, 47,33; H, 3,53; N, 20,53.

Procedimiento general de la reacción de Suzuki (invención):

Para una mezcla de **14** (300 mg, 1,08 mmoles) y de tetrakis (63 mg, 0,05 mmoles) en DME (15 ml) se añade el correspondiente aril ácido borónico seguido por la adición de carbonato de sodio (234 mg) en agua (5 ml). La reacción se irradia con microondas en un tubo sellado a 140°C durante 20 min en un sintetizador Biotage. La reacción se vierte sobre agua y se extrae por el diclorometano (2 x 40 ml). Las fases orgánicas se lavan con agua (40 ml), se secan y se concentran en seco al vacío. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre columna (gel de sílice utilizando el diclorometano como eluyente).

N-Metil-1-fenilimidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina (15a) (EAPB0403) (invención)

Ácido fenilborónico (260 mg, 2,13 mmoles). Sólido blanco (90%); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ: 8,15 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,52 (m, 8H), 5,7 (s, 1H), 3,01 (d, 3H). Análisis calculado para C₁₇H₁₄N₄: C, 74,43; H, 5,14; N, 20,42. Experimental: C, 74,15; H, 5,46; N, 20,09.

1-(3-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina (15b) (EAPB0503) (invención)

Ácido 3-metoxifenilborónico (329 mg, 2,16 mmoles). Sólido blanco (90%); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ: 9,04 (s, 1H), 8 (dd, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,4 (m, 3H), 6,99 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,7 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,88 (d, 3H). Análisis calculado para C₁₈H₁₆N₄O: C, 71,04; H, 5,30; N, 18,41. Experimental: C, 71,40; H, 5,66; N, 18,09.

1-(4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina (15c) (EAPB0703) (invención)

Ácido 4-metoxifenilborónico (329 mg, 2,16 mmoles). Sólido blanco (95%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ: 8,14 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,5 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 5,77 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,99 (s, 3H). Análisis calculado para C₁₈H₁₆N₄O: C, 71,04; H, 5,30; N, 18,41. Experimental: C, 71,18; H, 5,58; N, 18,13.

1-(2-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina (15d) (EAPB0803) (invención)

Ácido 2-metoxifenilborónico (329 mg, 2,16 mmoles). Sólido beige (94%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ: 8,1 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,48 (t, 1H), 7,30 (m, 4H), 5,74 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,00 (s, 3H). Análisis calculado para C₁₈H₁₆N₄O: C, 71,04; H, 5,30; N, 18,41. Experimental: C, 70,98; H, 5,12; N, 18,22.

1-(3-etoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina (15e) (EAPB0903) (invención)

Ácido 3-etoxifenilborónico (360 mg, 2,17 mmoles). Sólido blanco (52%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ: 8,34 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,5 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,89 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,38 (t, 3H). Análisis calculado para C₁₉H₁₇N₄O: C, 71,92; H, 5,36; N, 17,67. Experimental: C, 72,13; H, 5,56; N, 17,59.

1-(3-hidroxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina (15f) (EAPB0603) (invención)

Ácido 3-hidroxifenilborónico (329 mg, 2,16 mmoles). Sólido blanco (85%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ: 8,33 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,67 (t, 1H), 7,50 (m, 3H), 6,857 (m, 2H), 3,02 (s, 3H). Análisis calculado para C₁₇H₁₅N₄O: C, 70,09; H, 5,19; N, 19,23. Encontrado: C, 70,49; H, 5,28; N, 19,09.

1-(3-bromofenil)-N-metilimidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina (15g) (EAPB01003) (invención)

Ácido 3-bromofenilborónico (435 mg, 2,16 mmoles). Sólido amarillo (78%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ: 8,18 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,67 (t, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 5,74 (s, 1H), 2,98 (s, 3H). Análisis calculado para C₁₇H₁₃ Br N₄: C, 57,81; H, 3,71; N, 15,86. Experimental: C, 58,05; H, 3,55; N, 15,99.

1-(3-(trifluorometil)-fenil)-N-metilimidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina (15h) (EAPB01103) (invención)

Ácido 3-(trifluorometil)-fenilborónico (411 mg, 2,16 mmoles). Sólido blanco (98%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ: 8,14 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,48 (t, 1H), 5,74 (s, 1H), 2,96 (s, 3H). Análisis calculado para C₁₈H₁₂N₄F₃: C, 63,34; H, 3,52; N, 16,42. Experimental: C, 63,03; H, 3,86; N, 16,74.

1-(3-clorofenil)-N-metilimidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina (15i) (EAPB01203) (invención)

Ácido 3-clorofenilborónico (339 mg, 2,16 mmoles). Sólido amarillo (63%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ: 8,48 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 2,81 (s, 3H). Análisis calculado para C₁₇H₁₃ClN₄: C, 66,13; H, 4,24; N, 11,48. Experimental: C, 66,35; H, 4,01; N, 11,25.

1-(3-carboxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina (15j) (EAPB01303) (invención)

Ácido 3-carboxifenilborónico (357 mg, 2,16 mmoles). Sólido naranja (87%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ: 8,41 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,80 (m, 4H), 7,58 (m, 2H), 7,47 (t, 1H), 2,95 (s, 3H). Análisis calculado para C₁₈H₁₄N₄O₂: C, 67,92; H, 4,43; N, 17,60. Experimental: C, 67,72; H, 4,35; N, 17,63.

1-(3-fluorofenil)-N-metilimidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina (15k) (EAPB01403) (invención)

Ácido 3-fluorofenilborónico (303 mg, 2,16 mmoles). Sólido amarillo (66%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ: 8,22 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,74 (s, 1H), 2,96 (s, 1H). Análisis calculado para C₁₇H₁₃FN₄: C, 69,85; H, 4,48; N, 19,17. Experimental: C, 69,79; H, 4,48; N, 18,97.

1-(3-cianofenil)-N-metilimidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina (15l) (EAPB01503) (invención)

Ácido 3-cianofenilborónico (351 mg, 2,16 mmoles). Sólido beige (84%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ: 8,41 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,51 (m, 2H), 5,77 (s, 1H), 2,76 (s, 3H). Análisis calculado para C₁₈H₁₃N₅: C, 72,23; H, 4,38; N, 23,40. Experimental: C, 72,01; H, 4,71; N, 23,25.

1-(3-nitrofenil)-N-metilimidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina (15m) (EAPB01603) (invención)

Ácido 3-nitrofenilborónico (399 mg, 2,16 mmoles). Sólido beige (95%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ: 8,21 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 5,17 (s, 1H), 3,01 (s, 3H). Análisis calculado para C₁₇H₁₃N₅O: C, 63,94; H, 4,10; N, 31,93. Experimental: C, 64,13; H, 3,89; N, 21,66.

1-furan-N-metilimidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina (15n) (EAPB01703) (referencia)

Ácido furanborónico (243 mg, 2,16 mmoles). Sólido blanco (96). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃-d₆) δ: 8,24 (s, 1H), 7,90 (m, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,85 (d, 1H), 2,85 (s, 3H). Análisis calculado para C₁₅H₁₆N₄O: C, 68,17; H, 4,58; N, 21,20. Experimental: C, 68,20; H, 4,56; N, 21,17.

2) Estudios sobre el melanomaEstudio de citotoxicidad *in vitro*

La actividad antiproliferativa se ha medido en primer lugar sobre una línea de células cancerosas de origen humano, los A375 del melanoma. Después, se han realizado unos ensayos de citotoxicidad para las moléculas más activas sobre otras líneas cancerosas del melanoma pero también sobre líneas cancerosas de colon, de mama, de ovario y de linfoma B.

El imiquimod y la fotemustina (Muphoran®) servirán de control en este estudio. Se han utilizado varias líneas celulares de carcinoma humano:

- las líneas A375, M4Be, RPMI7591 procedentes de un melanoma humano
- La línea LS174T procede de un carcinoma de colon.
- La línea A 2780 procede de un carcinoma ovárico.
- La línea Raji procede de un linfoma B.

La línea MCF7 procede de un carcinoma de mama.

La IC₅₀ (concentración de producto ensayado que inhibe el 50% de la proliferación celular máxima observada en los pocillos de control) se determina gráficamente a partir de la curva que da el porcentaje de proliferación celular en función de la concentración de producto ensayado.

a) Resultados de los estudios de citotoxicidad *in vitro*

Las IC₅₀ y las desviaciones estándar de cada producto ensayado *in vitro* en la línea A375 del melanoma se representan en la tabla 1.

Los compuestos ensayados tienen la estructura siguiente:

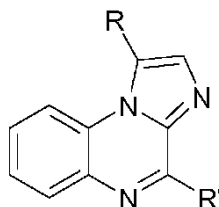


Tabla 1 (referencia): Estructuras de los compuestos y sus actividades citotóxicas *in vitro*.

Compuesto	R	R'	IC ₅₀ (μM)
EAPB0103	(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂ -	CH ₃ -NH-	31,6 ± 2,0
EAPB0203	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -	CH ₃ -NH-	1,57 ± 0,56
EAPB0202	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -	NH ₂ -	2,35 ± 0,15
EAPB0201	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -	Cl-	24,0 ± 0,5

EAPB0104	(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂ -	(CH ₃) ₂ -N-	66,3 ± 7,5
EAPB0204	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -	(CH ₃) ₂ -N-	80,1 ± 7,0
EAPB0206	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -	CH ₃ -O-	47,8 ± 5,0

Se constata según la comparación de las IC₅₀ que se han identificado dos moléculas muy activas, el **EAPB0203** (IC₅₀=1,57 µM) y el **EAPB0202** (IC₅₀=2,35 µM) entre los compuestos ensayados. En efecto, el **EAPB0203** que corresponde a nuestro compuesto "lead" tiene una actividad 110 veces superior a la de la fotemustina y 50 veces superior a la de imiquimod. El **EAPB0202** presenta una actividad muy próxima de **EAPB0203** (casi 2 veces más activo que **EAPB0204**) con una IC₅₀ 70 veces superior a la fotemustina y 30 veces superior a imiquimod. Los otros compuestos tienen una IC₅₀ que varía entre 20 y 100 µM. Las IC₅₀ de la fotemustina y de imiquimod se presentan en la tabla 2.

Después, nuestro compuesto "lead", el **EAPB0203** se ha ensayado sobre otras líneas celulares del melanoma humano (M4Be y RPMI7591), las LS174T (cáncer de colon), las MCF7 (cáncer de mama), y las Raji (linfoma B) para observar su eventual actividad y comparándole a imiquimod y a las moléculas de referencia convenientes para cada tipo de cáncer.

Las IC₅₀ se ilustran en la tabla 2.

Tabla 2 (referencia): Las IC₅₀ de imiquimod, fotemustina, metotrexato, irinotecano, doxorubicina y EAPB0203 sobre A35, M4Be y RMPI 7590 (melanoma), LS174T (cáncer de colon), MCF7 (cáncer de mama), Raji (linfoma B).

Compuestos	IC ₅₀ (µM)				
	A375	M4Be	RPMI7591	MCF7	LS174T
Raji					
Fotemustina	173 ± 24	326 ± 34	125 ± 49		
Doxorubicina				0,13 ± 0,01	
Irinotecano					1,16 ± 0,07
Metotrexato 0,04 ± 0,005					
Imiquimod 139 ± 12	70,3 ± 4,3	33,5 ± 7,7	53,7 ± 9,8	145 ± 7	34,4 ± 9,7
EAPB0203 6,23 ± 0,06	1,57 ± 0,56	2,58 ± 0,40	4,23 ± 0,48	1,08 ± 0,46	4,12 ± 0,67

Se concluye que **EAPB0203** presenta unas actividades del orden de µM sobre las diferentes líneas celulares cancerosas ensayadas con una actividad significativa sobre el melanoma con respecto a la de la molécula de referencia, la fotemustina.

La aplicación de la segunda estrategia de síntesis sobre la serie imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, ha permitido sintetizar otras moléculas (invención). Estas últimas se evaluaron *in vitro* sobre A375. Las IC₅₀ se ilustran en la tabla 3 en comparación con **EAPB0203**.

Tabla 3 (invención): Estructuras de los compuestos y sus actividades citotóxicas *in vitro*.

Compuestos	R	Fórmulas	IC ₅₀ (µM)
15a (EAPB0403)	C ₆ H ₅ -	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O	2,19 ± 0,08
15b (EAPB0503)	3-OCH ₃ -C ₆ H ₅ -	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O	0,18 ± 0,09
15c (EAPB0703)	4-OCH ₃ -C ₆ H ₅ -	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O	0,37 ± 0,4
15d (EAPB0803)	2-OCH ₃ -C ₆ H ₅ -	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O	122 ± 25
15e (EAPB0903)	3-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₅ -	C ₁₉ H ₁₇ N ₄ O	0,30 ± 0,01
15f (EAPB0603)	3-OH-C ₆ H ₅ -	C ₁₇ H ₁₅ N ₄ O	0,56 ± 0,12
15g (EAPB01003)	3-Br-C ₆ H ₅ -	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₄	0,65 ± 0,02
15h (EAPB01103)	3-CF ₃ -C ₆ H ₅ -	C ₁₈ H ₁₂ N ₄ F ₃	1,28 ± 0,18
15i (EAPB01203)	3-Cl-C ₆ H ₅ -	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₄	1,78 ± 0,35
15j (EAPB01303)	3-COOH-C ₆ H ₅ -	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₂	3,47 ± 0,55
15k (EAPB01403)	3-F-C ₆ H ₅ -	C ₁₇ H ₁₃ FN ₄	24,9 ± 0,27
15l (EAPB01503)	3-CN-C ₆ H ₅ -	C ₁₈ H ₁₃ N ₅	27,0 ± 2,2
15m (EAPB01603)	3-NO ₂ -C ₆ H ₅ -	C ₁₇ H ₁₃ N ₅ O	40,0 ± 3,9
15n (EAPB01703) (referencia)	(C ₄ H ₃ O)-	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O	74,1 ± 3,1
EAPB0203 (referencia)	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -	C ₁₉ H ₁₈ N ₄	1,57 ± 5,6

La sustitución de **EAPB0203** por diferentes grupos arilos en posición R y por una metilamina en posición R' (Tabla 3) ha permitido obtener una biblioteca de compuestos. Comparando las IC₅₀, se encuentra que algunos de estos compuestos prometedores (**15b**, **15c**, **15e**, **15f**, **15g**) presentan unas actividades superiores a la de **EAPB0203**. Además, todos los compuestos ensayados presentan una actividad superior a la de la fotemustina y del imiquimod, utilizados como referencias.

Muy recientemente, nuevos compuestos que presentan la sustitución R en posición 2 en lugar de la posición 1 sobre el anillo imidazol como para los compuestos anteriores, aportarían una clara mejora de la actividad anticancerosa sobre el melanoma (A375). En efecto, por ejemplo, el compuesto que corresponde al **EAPB0503** con la sustitución 3-metoxifenilo en posición 2 presenta una actividad 10 veces superior ($IC_{50} = 0,018\mu M$) a la de **EAPB0503** y 100 veces superior a **EAPB0203**.

Estudio de la actividad anti-proliferativa de EAPB0203 *in vivo* (melanoma) (referencia)

En este estudio, se presentan unos datos relativos a la actividad de **EAPB0203** sobre el volumen de un tipo de modelo tumoral del melanoma humano (líneas M4Be), xenoinjertados a ratones atímicos. Este estudio ha necesitado previamente varios ensayos de injertos de líneas celulares del melanoma humano sobre ratones atímicos antes de establecer el modelo animal adecuado. El estudio *in vivo* se realiza tras los ensayos *in vitro* descritos anteriormente.

a) Determinación de la dosis letal 50 (DL_{50}) de EAPB0203 en el ratón

La DL_{50} de **EAPB0203** se ha determinado utilizando tres dosis 30 mg/kg, 300 mg/kg, y 450 mg/kg. Después de 48 h, **EAPB0203** a las dosis más elevadas, no conlleva ninguna toxicidad aparente. Por lo tanto, no muestra ninguna toxicidad aguda ($DL_{50} > 450$ mg/kg) en el ratón.

b) Actividad de EAPB0203 *in vivo*

EAPB0203 induce a una citotoxicidad significativa sobre las células del melanoma humano y en particular las M4Be. La actividad y la especificidad de **EAPB0203** *in vivo* sobre el crecimiento tumoral del melanoma humano se evalúan por un seguimiento de la evolución tumoral en ratones portadores de un melanoma M4Be tratados por administración de fotemustina y de **EAPB0203** a diferentes dosis.

Para este estudio, se han utilizado 18 ratones SWISS sin tratar (3 grupos de seis grupos). Se inyectaron unas células cancerosas M4Be puestas en suspensión por vía subcutánea en el costado derecho de cada ratón SWISS atímico sin tratar hembra de 7 semanas de edad y que pesan de 20-22 g al principio del protocolo. Los ratones se mantuvieron después bajo atmósfera estéril y recibieron comida y agua asépticas. El peso del ratón así como el crecimiento del tumor en las tres dimensiones se controlaron cada dos semanas.

Un primer grupo de 6 ratones (referencia) recibirá la fotemustina por vía intra-peritoneal a la dosis de 20 mg/kg una vez por semana durante 3 semanas, empezando 7 días después de la inoculación en el momento en el que el tumor será visible y palpable. Un segundo grupo de 6 ratones recibirá **EAPB0203** a la misma dosis de 20 mg/Kg por vía intra-peritoneal, pero dos veces por semana (es decir 40 mg/Kg por semana). El tercer grupo (control) de 6 ratones recibirá solamente el vehículo de administración. El volumen tumoral se calcula por la fórmula siguiente: longitud x ancho x alto x 0,52, y se expresa en media $\pm$ SEM mm^3 .

Para la fotemustina y **EAPB0203**, el ritmo de las administraciones es de una cura de tres semanas, parada de dos semanas, y una segunda cura de tres semanas.

EAPB0203 (20 mg/kg dos veces por semana) ha sido bien tolerado sin pérdidas de peso o efectos secundarios aparentes. Los ratones tratados por **EAPB0203** han presentado un retraso significativo del crecimiento tumoral con respecto al de los ratones de control y de los ratones fotemustina (Figura 1). En el grupo control, los últimos ratones se sacrificaron a D55, habiendo el volumen tumoral alcanzado 2 cm^3 . En el grupo fotemustina los últimos ratones se sacrificaron el D76 mientras que en el grupo **EAPB0203** un ratón presentaba todavía un volumen tumoral inferior a 2 cm^3 .

c) Estudio farmacocinético

Unos métodos de dosificación de los compuestos **EAPB0203** (referencia), **EAPB0503** y **EAPB0603** (invención) por cromatografía líquida de alto rendimiento y detección por espectrometría de masa (LC/ESI-MS) se desarrollaron y validaron en los plasmas humanos y de rata. El pretratamiento de las muestras consiste en una extracción sólido/líquido precedida de una precipitación de las proteínas plasmáticas en medio ácido. La columna cromatográfica utilizada es una C8 Zorbax eclipse XDB y la fase móvil (gradiente) una mezcla de acetonitrilo y de tampón formiato (pH 3) (caudal, 0,8 ml/min). La fidelidad de los métodos desarrollados es $\leq 14\%$ y la exactitud varía del 92 al 113%. Los coeficientes de extracción son superiores al 72%. El límite de cuantificación es de 5 $\mu g/l$ para todos los analitos. Se han realizado también unos ensayos de estabilidad de los compuestos en las matrices. Estos métodos se utilizaron para determinar los parámetros farmacocinéticos de los compuestos **EAPB0203**, **EAPB0503** y **EAPB0603** en la rata. Las dosis letales del 50% de los compuestos **EAPB0203** y **EAPB0503** son respectivamente de 14,8 y 7,6 mg/kg. En la rata, el compuesto **EAPB0603** es el metabolito activo de **EAPB0503**. Después de la administración intravenosa de **EAPB0503** a la dosis de 5 mg/kg, los parámetros farmacocinéticos son los siguientes: i) **EAPB0503**: aclaramiento total, 2,2 L/h/kg; volumen de distribución al

equilibrio, 5,6 l/kg; área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas, 2,31 mgxh/l y vida media de eliminación, 1,76 h: ii) **EAPB0603**: área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas, 0,439 mgxh/l y vida media de eliminación, 4,7 h; y **EAPB0203**: aclaramiento total, 2,9 l/h/kg; volumen de distribución al equilibrio, 10,6 l/kg; área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas, 0,87 mgxh/l y vida media de eliminación, 2,6 h.

5 d) Toxicidad semicrónica de los compuestos EAPB0503 (invención) y EAPB0203 (referencia) en la rata

Los animales se repartieron al azar en cuatro grupos:

- 10 - grupo 1: 5 animales que reciben EAPB0203 por vía intravenosa a la dosis de 5 mg/kg, 1 vez por día durante 5 días,
- grupo 2: 5 animales que reciben EAPB0503 por vía intravenosa a la dosis de 3 mg/kg, 1 vez por día durante 5 días,
- 15 - grupo 3: 3 animales que reciben el vehículo (100 µl DMSO) 1 vez por día durante 5 días,
- grupo 4: 3 animales no tratados y que sirven de control.

20 Los compuestos estudiados son insolubles en medio acuoso, por lo tanto estos últimos se solubilizan en 100 µl de DMSO y después se administran en la vena de la cola.

Seguimiento clínico: un examen clínico de cada rata se efectúa dos veces por día con el fin de anotar todos los signos de toxicidad o de cambio de comportamiento. El peso se controla cada día así como el consumo de agua y de alimento.

Ensayos hematológicos: con el fin de evaluar una posible citotoxicidad hematológica de los compuestos estudiados, se han extraído 0,5 ml de sangre por punción cardiaca sobre tubos que contienen EDTA, antes del principio del tratamiento y después de 4 y 7 días después. Se efectuaron los ensayos hematológicos siguientes:

- 30 - recuento de los glóbulos rojos
- recuento de las plaquetas,
- recuento de los glóbulos blancos,
- 35 - porcentaje de hemoglobina,
- hematocrito.

Después de 7 días, se sacrificaron los animales con sevoflurano y se realiza un examen macroscópico de los principales órganos (hígado, riñón, bazo, pulmones, corazón y cerebro). Los órganos se extraen después para un examen anatomopatológico.

El tratamiento ha sido bien tolerado por todos los animales. El crecimiento ponderal, así como el consumo de agua y de alimento se compararon entre animales tratados y animales control. No se ha observado ninguna toxicidad hematológica. El examen macroscópico de los órganos no ha revelado ninguna anomalía; el examen anatomopatológico está en curso.

3) Estudios sobre los linfomas de células T (referencia)

Se evaluó la actividad *in vitro* de **EAPB0203** sobre unas células de leucemia T del adulto (ATL) transformadas por el retrovirus HTLV-I (HuT-102, MT2, etc.) y células T malignas HTLV-I-negativas (CEM, Jurkatt, etc.). En un primer tiempo, el efecto de **EAPB0203** sobre el crecimiento celular de estas líneas se evaluó mediante dos técnicas, el kit no radioactivo de proliferación celular 'CellTiter 96®' y el método de exclusión con azul de tripano. Las concentraciones de **EAPB0203**, de 1 a 10 µM, han tenido como consecuencia una inhibición progresiva y dosis dependiente del crecimiento de las células de ATL y de las células T malignas no asociadas a HTLV-I. **EAPB0203** ha inducido también a una inhibición de la proliferación celular de las células leucémicas recientes de dos pacientes que padecen ATL. Por el contrario, los linfocitos normales activados o no por la PHA y que provienen de dos sujetos sanos, han sido completamente resistentes a **EAPB0203** (Figura 2).

Los mecanismos de inhibición de la proliferación celular provocada por **EAPB0203** en las líneas celulares se determinaron mediante el análisis por citometría en flujo (CMF). Este estudio ha permitido evaluar la distribución de las células de las diferentes fases del ciclo celular. Para las células tratadas, una acumulación progresiva de las células en fase G2 se ha observado mientras que el número de células decrece en fase G1. El análisis del ciclo celular poner también en evidencia la presencia de una población apoptótica pre-G0/G1 en las diferentes líneas celulares tratadas. Este pico pre-G0/G1 corresponde a unas células cuyo contenido en ADN disminuye por la pérdida de fragmentos de ADN escindidos durante la muerte celular (Figura 3).

La determinación del mecanismo de acción se ha estudiado partiendo de la hipótesis que el imiquimod induce a la muerte celular por apoptosis mediante la vía intrínseca mitocondrial. Se ha realizado un estudio de la apoptosis por un doble marcado membranario con Annexin-V conjugada al FITC y nuclear al yoduro de propidio (PI) seguida de un análisis por microscopía de fluorescencia. Las células apoptóticas que muestran la externalización de la fosfatidilserina (PS) han sido marcadas por AnnexinV+ pero se quedan PI-, mientras que las células muertas son PI+. El análisis por microscopía de fluorescencia ha permitido determinar el porcentaje de células en apoptosis después del tratamiento. Un experimento parecido se ha ejecutado también con el marcado de la cromatina al Hoechst 33342. Esto permite la evaluación del porcentaje de condensación de la cromatina, que es un índice de apoptosis.

La mitocondria tiene un papel central en los mecanismos apoptóticos. La primera perturbación celular detectable durante el proceso apoptótico es una disminución del potencial transmembranario mitocondrial.

Esta disminución se ha puesto en evidencia con la ayuda de un marcado con Rhodamina 123 seguida de un análisis por CMF sobre las células en suspensión.

La localización sub-celular del citocromo c en las líneas celulares tratadas revela la presencia del citocromo c en el citoplasma después del tratamiento por **EAPB0203**, lo que indica una liberación del citocromo c por las mitocondrias durante la apoptosis.

La apoptosis observada se estudia con el fin de saber si se debe o no a la activación de las caspasas. Unos extractos proteicos celulares se obtuvieron después de diversos tratamientos y se estudió la evaluación de la expresión de algunas proteínas mediante transferencia western. En efecto, en las células CEM y HuT-102, la apoptosis inducida por **EAPB0203** se ha asociado a la activación de las caspasas, como lo muestra la escisión de PARP, y de procaspasa-3, procaspasa-8, y procaspasa-9 en sus formas activadas. Además, el co-tratamiento por el inhibidor de caspasas zVAD ha permitido una protección parcial de la apoptosis inducida por **EAPB0203**, lo que constituye una demostración directa de la implicación de las caspasas en la muerte celular y la inhibición del crecimiento inducidas por **EAPB0203**.

La activación de la vía mitocondrial se regula por los miembros de la familia Bcl-2. **EAPB0203** ha inducido una disminución significativa de la expresión de las proteínas IAP-1 (inhibidores de las caspasas) y bcl-xL (proteína anti-apoptótica). En las líneas celulares infectadas o no por el virus HTLV-I, se estudia el efecto de **EAPB0203** sobre los reguladores del ciclo celular. Un aumento significativo de la expresión de las proteínas p21 y p53 se observa en las células HuT-102 y MT2 (HTLV-I-positivas) tratadas con **EAPB0203**.

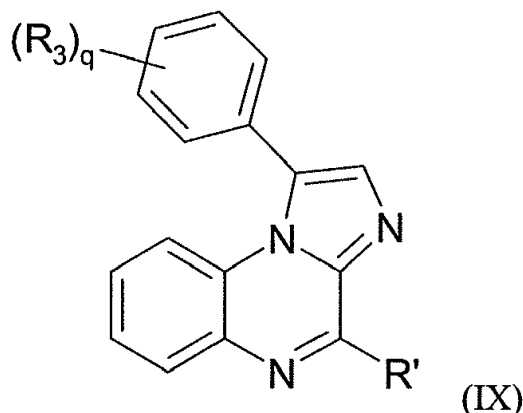
Estos resultados dejan suponer que p53 tiene un papel importante en la parada del ciclo celular en G₂. En efecto, p53 regula positivamente la transcripción de p21. La activación de p21 por p53 provoca una disminución de expresión de la ciclina B y de Cdc2 y después la parada del ciclo celular en G₂/M.

La implicación de la apoptosis después del tratamiento por **EAPB0203** se pone en evidencia. En efecto, se demuestra una activación de la vía intrínseca mitocondrial en las células estudiadas. La caída del potencial transmembranario mitocondrial obtenido después del tratamiento está a favor de un proceso pro-apoptótico que permite la apertura de los poros mitocondriales y por lo tanto la liberación de las moléculas apoptógenas como el citocromo c.

El estudio del efecto de **EAPB0203**, sobre la proliferación celular y sobre la apoptosis de las células T malignas transformadas y de las células HTLV-I-negativas demuestra unos efectos selectivos sobre las células malignas, y sostiene un papel terapéutico para **EAPB0203** en los pacientes que presentan ATL y de otros linfomas HTLV-I-negativos, como terapia sistémica o tópica para los linfomas cutáneos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto para el tratamiento de cánceres de fórmula (IX):



en la que:

R₃ representa un átomo de hidrógeno, un halógeno o un grupo seleccionado de entre los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terciobutilo, -CF₃, CN, CHO, NO₂ y -(CH₂)_n-(CH=CH)-(CH₂)_m-CH₃ con n y m comprendidos independientemente entre 0 y 4, COOR₄, NR₄R₅ y OR₄,

R₄ y R₅ representan independientemente un átomo de hidrógeno o grupo seleccionado de entre los radicales alquilo de C₁-C₄ lineal o ramificado alqueno de C₁-C₄ lineal o ramificado, cicloalquilo de C₃-C₇

q está comprendido entre 1 y 5

R' representa un grupo cloro, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, aminometilamina o aminoetilamina,

y sus sales fisiológicamente aceptables.

2. Compuesto para el tratamiento de cánceres según la reivindicación 1, en el que R₃ se selecciona de entre H, Cl, Br, F, hidroxilo, metilo, metoxi, etoxi, -CF₃, CN, COOH, COOCH₃, COOCH₂CH₃.

3. Compuesto para el tratamiento de cánceres según una de las reivindicaciones anteriores, en el que R₃ se selecciona de entre H, hidroxilo, metoxi, etoxi, Br, CF₃, Cl y COOH.

4. Compuesto para el tratamiento de cánceres según una de las reivindicaciones anteriores, en el que R' es -NH-CH₃, -NH₂ o -NH-(CH₂)₂-NH₂.

5. Compuesto para el tratamiento de cánceres según una de las reivindicaciones anteriores, en el que R' es -NH-CH₃ o -NH₂; R₃ es hidroxilo o metoxi y q = 1.

6. Compuesto para el tratamiento de cánceres según la reivindicación 1 seleccionado de entre los compuestos siguientes:

N-Metil-1-fenilimidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(2-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(3-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina, N-Metil-1-(2,4-dihidroxifenil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina, N-Metil-1-(2,3-dihidroxifenil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina, N-Metil-1-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina, N-Metil-1-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina, N-Metil-1-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina, N-Metil-1-(2,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina, N-Metil-1-(2,3-dimetoxifenil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina, N-Metil-1-(3-etoxifenil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina, N-Metil-1-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(3-bromofenil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(3-clorofenil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(3-carboxifenil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(4-carboxifenil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]quinoxalin-4-amina, N-metil-1-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-

a]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-1-(3-cianofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-1-(4-cianofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-1-(3-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-metil-1-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(2-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(3-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(2,4-dihidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(2,3-dihidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(2,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(2,3-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(3-etoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(3-bromofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(4-bromofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(3-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(3-carboxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(4-carboxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(3-cianofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(4-cianofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(3-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-(2-aminoetil)-1-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-fenilimidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(2,4-dihidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(2,3-dihidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(2,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(2,3-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(3-etoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(4-etoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(3-bromofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(4-bromofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(3-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(4-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(3-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(4-clorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(3-carboxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(4-carboxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(3-cianofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(4-cianofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(3-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(4-nitrofenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 4-Cloro-1-fenilimidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Cloro-1-(2-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Cloro-1-(3-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Cloro-1-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Cloro-1-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Cloro-1-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Cloro-1-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Cloro-1-(2,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Cloro-1-(2,3-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Metoxi-1-(2-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Metoxi-1-(3-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Metoxi-1-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Metoxi-1-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Metoxi-1-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Metoxi-1-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Metoxi-1-(2,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, 4-Metoxi-1-(2,3-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalina, y sus sales fisiológicamente aceptables.

7. Compuesto para el tratamiento de cánceres según la reivindicación 1, seleccionado de entre los compuestos siguientes:

N-metil-1-(3-hidroxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, *N*-Metil-1-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina, 1-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-*a*]quinoxalin-4-amina y sus sales fisiológicamente aceptables.

8. Compuesto para el tratamiento de cánceres según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el cáncer se selecciona de entre los melanomas y los linfomas.

9. Composición farmacéutica para el tratamiento de cánceres, que comprende un compuesto según una de las reivindicaciones anteriores, y un vehículo farmacéutico apropiado.

10. Producto que comprende un compuesto para el tratamiento de cánceres según una de las reivindicaciones 1 a 7 y otro agente activo como producto de combinación para una utilización simultánea, separada o espaciada en el tiempo en terapia.

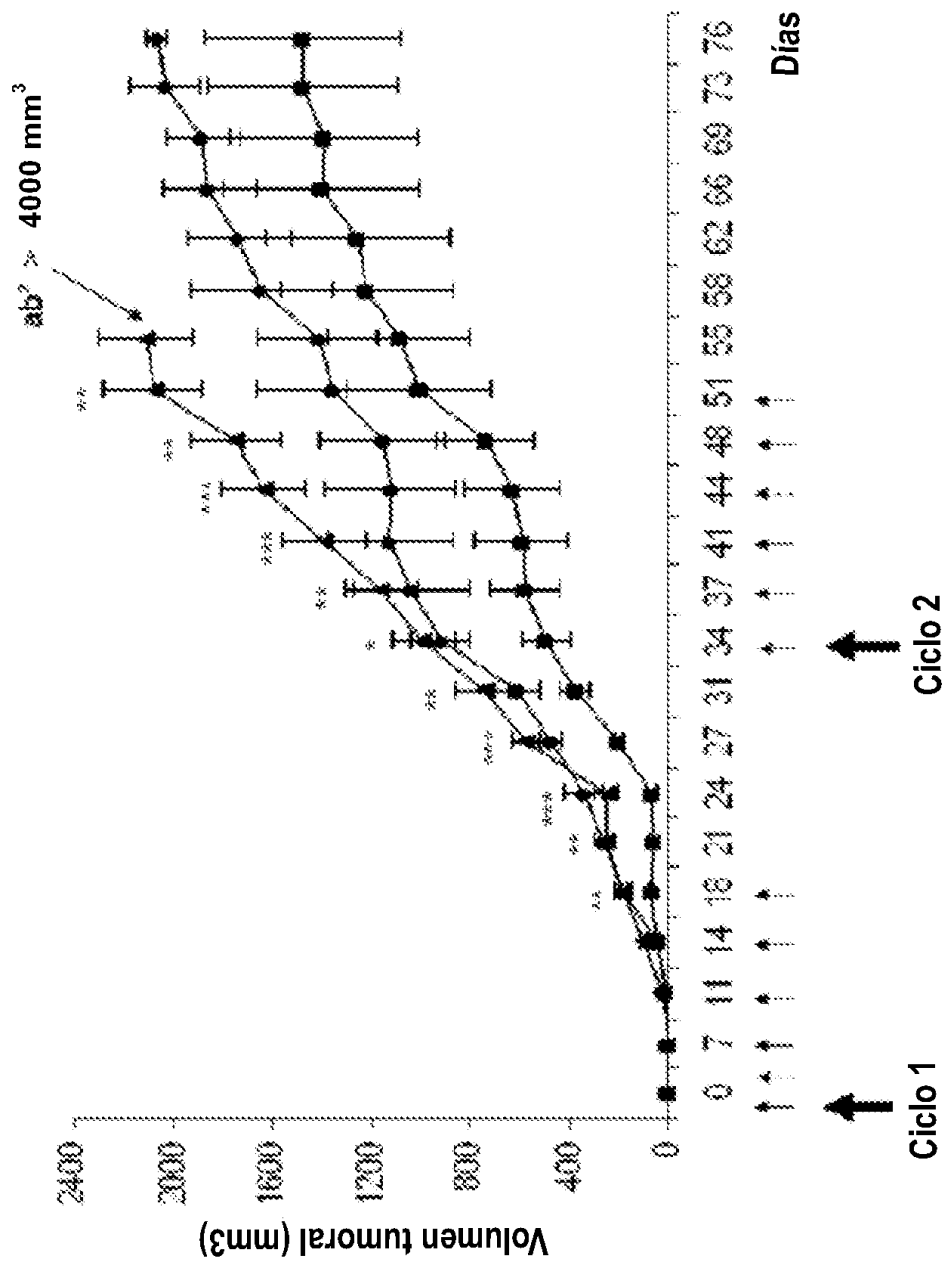


Figura 1

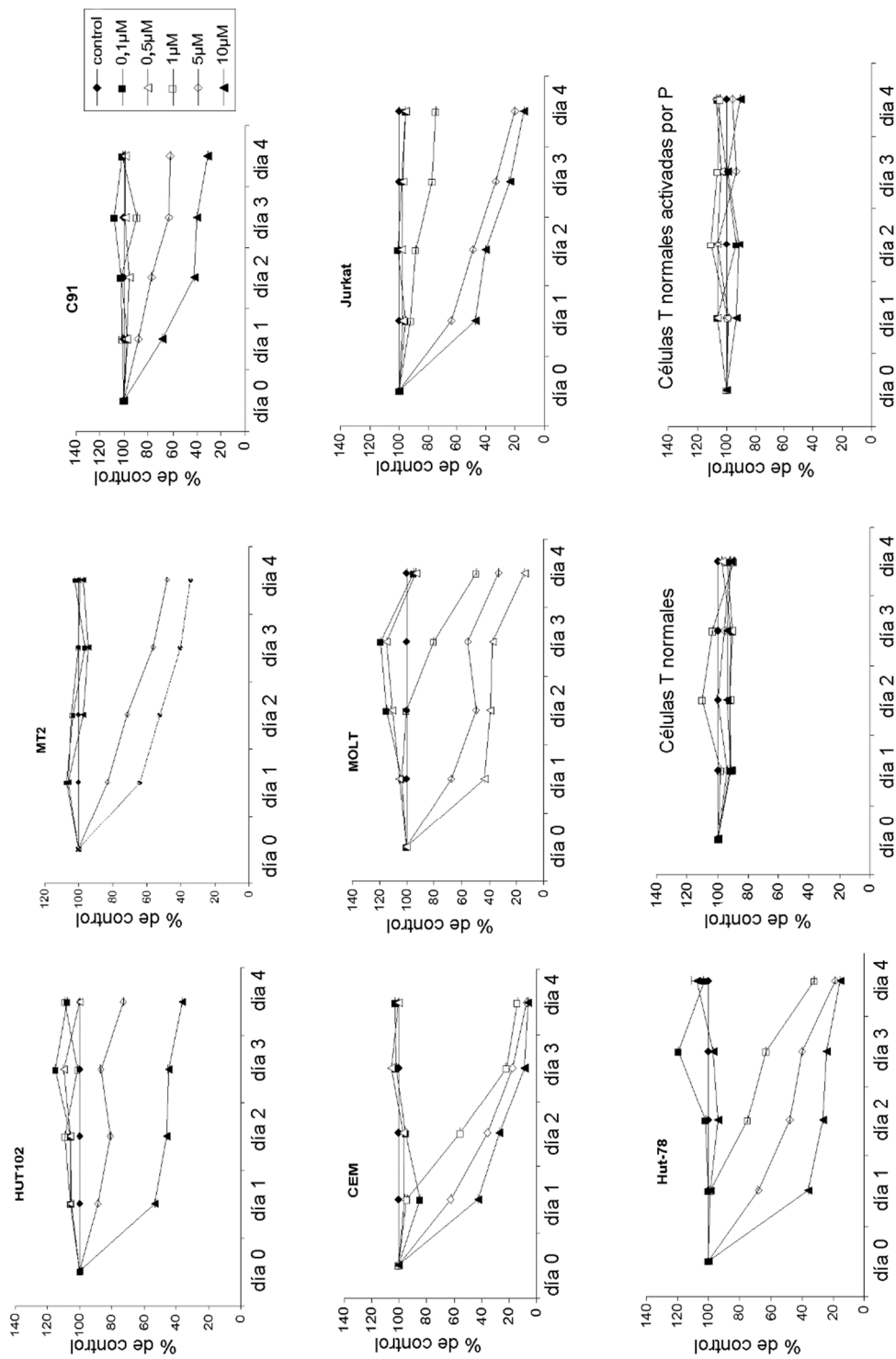


Figura 2

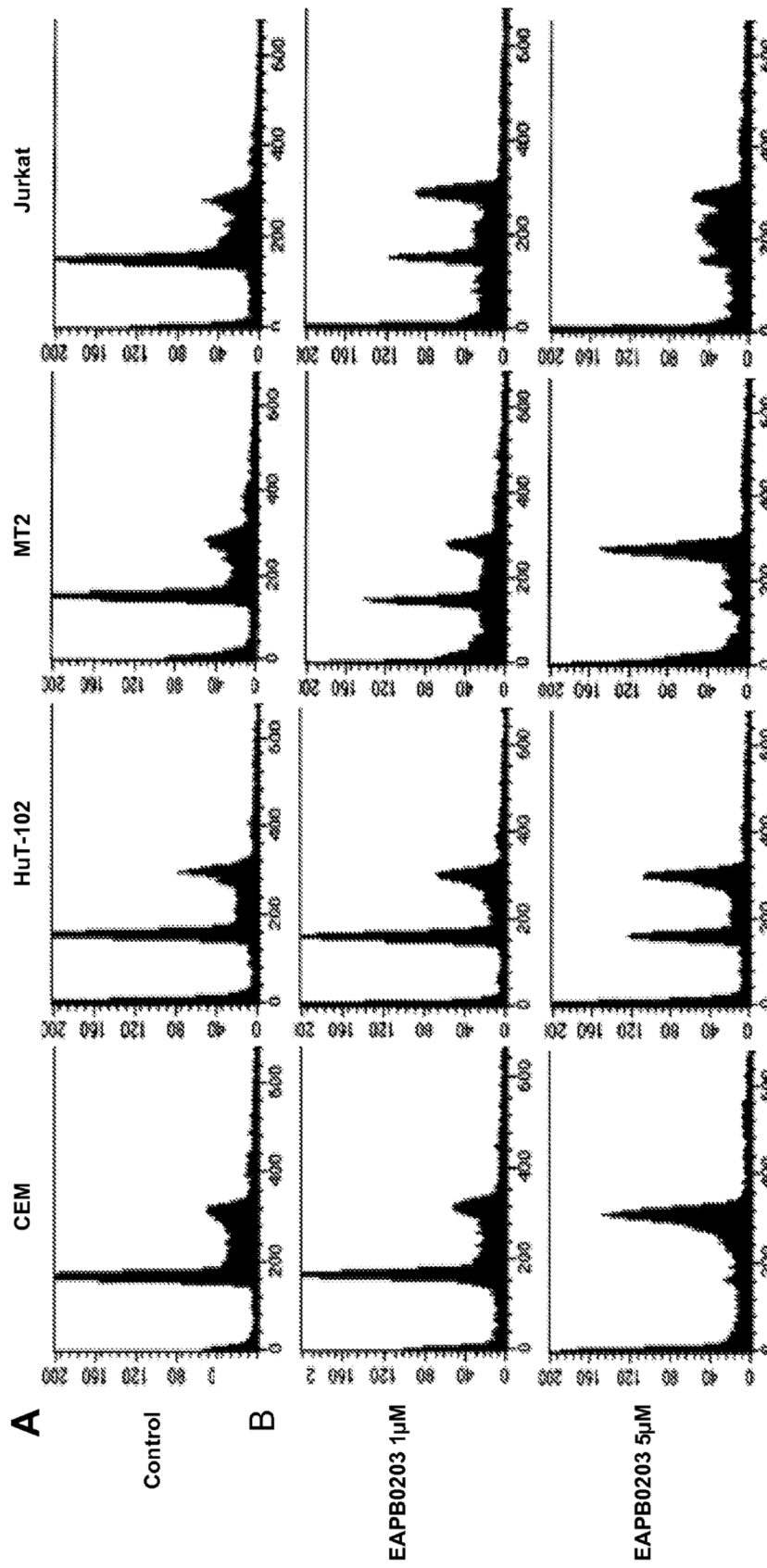


Figura 3