

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 725 790**

51 Int. Cl.:

A61K 31/497 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 241/42 (2006.01)
C07D 241/44 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.08.2012 PCT/US2012/052390**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2013 WO13032951**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2012 E 12828679 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 2747767**

54 Título: **Algunas entidades químicas, composiciones, y métodos**

30 Prioridad:

26.08.2011 US 201161528033 P
27.08.2011 US 201161528151 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.09.2019

73 Titular/es:

NEUPHARMA, INC. (100.0%)
1175 Chess Drive, Suite 206
Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

ZHU, YONG-LIANG y
QIAN, XIANGPING

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

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

ES 2 725 790 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

Algunas entidades químicas, composiciones, y métodos

5 **Antecedentes de la invención**

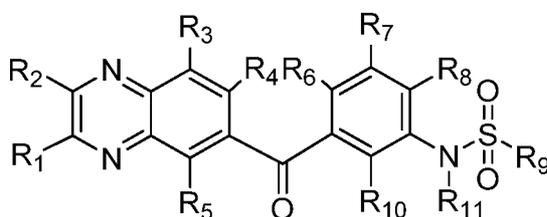
Existen al menos casi 400 enzimas identificadas como proteína quinasas. Estas enzimas catalizan la fosforilación de sustratos de proteínas diana. La fosforilación es habitualmente una reacción de transferencia de un grupo fosfato desde el ATP a la proteína sustrato. La estructura específica del sustrato diana a la que se transfiere el fosfato es un resto de tirosina, serina o treonina. Puesto que estos restos de aminoácidos son las estructuras diana de la transferencia de fosforilo, estas proteína tirosina quinasas se denominan frecuentemente como tirosina quinasas o serina/treonina quinasas.

Las reacciones de fosforilación, y las reacciones de fosfatasa contrarias, en los restos de ti, serina y treonina, están implicadas en numerosos procesos celulares que son la base de las respuestas a diversas señales intracelulares (normalmente mediadas a través de receptores celulares), regulación de funciones celulares, y activación o desactivación de procesos celulares. Una cascada de proteína quinasas frecuentemente participan en la transducción de la señal intracelular, y es necesaria para la realización de estos procesos celulares. Debido a su ubicuidad en estos procesos, las proteína quinasas se pueden considerar una parte integrante de la membrana plasmática o bien como enzimas citoplásmicas o situadas en el núcleo, frecuentemente como componentes de complejos enzimáticos. En muchos casos, estas proteína quinasas son elementos esenciales de complejos de enzimas y proteínas estructurales que determinan dónde y cuándo se produce un proceso celular en el interior de una célula.

Es por tanto deseable la identificación de compuestos pequeños eficaces que inhiban específicamente la transducción de la señal y la proliferación celular mediante la modulación de la actividad de las tirosina y serina/treonina quinasas para regular y modular la proliferación, diferenciación, o metabolismo celular anómalo o inadecuado. En particular, la identificación de compuestos que inhiban específicamente la función de una quinasa que sea esencial en procesos que produzcan cáncer sería beneficioso.

30 **Sumario de la invención**

En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula I



35

Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

40 R_1 es hidrógeno, ciano, halo, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

45 R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , son independientemente hidrógeno, halo, alcoxi opcionalmente sustituido, o alquilo opcionalmente sustituido;

R_6 , R_7 , R_8 y R_{10} son independientemente hidrógeno, ciano, o halo;

R_9 es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

50 R_{11} es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido que tiene de uno a seis átomos de carbono, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones R_1 es hidrógeno, ciano, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

55 En algunas realizaciones R_1 es arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones R_1 es morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, o piridilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones R_6 y R_{10} son independientemente halo.

En algunas realizaciones R₆ es flúor.

En algunas realizaciones R₁₀ es cloro.

En algunas realizaciones R₉ es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

5 En algunas realizaciones R₉ es alquilo opcionalmente sustituido que tiene de uno a seis átomos de carbono.

En algunas realizaciones R₁₁ es hidrógeno.

La invención incluye los siguientes compuestos:

- 10 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-fenilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 15 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)-2-cloro-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)bencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)bencenosulfonamida,
 N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)bencenosulfonamida,
 20 N-(2,4-difluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)bencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 25 N-(2,4-difluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(piperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(2-hidroxietoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(2-metoxietoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(3-(3-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 30 N-(2,4-difluoro-3-(3-(piridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 35 N-(2,4-difluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(piperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(2-metoxietoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(2-hidroxietoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-fenilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 40 N-(3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 45 N-(2,4-difluoro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida, N-(2,4-difluoro-
 3-(3-(piridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida, y N-(2,4-difluoro-3-(3-
 50 (piridin-4-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

13. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 55 N-(3,4-difluoro-5-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-4,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 60 N-(3,4-difluoro-5-(3-fenilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-4,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(3-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)-4,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 65 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,

N-(3-fluoro-5-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(4-fluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metoxietoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(piperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 5 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-oxopiperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)ciclopropanosulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(3-oxopiperazin-1-il)quinoxafine-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(dietilamino)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 10 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-fluoroquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(3-(hidroximetil)morfolino)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 15 4-Metil-N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(2,5-difluoro-4-(metiltio)-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-cloroquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 20 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-4,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-(metilamino)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 25 N-(3-(3-aminoquinoxalina-6-carbonil)-2-cloro-4,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-fenilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-4,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)-2-cloro-4,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 30 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-(piridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 35 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-(piridin-4-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-(piperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-((2-aminoetil)amino)quinoxalina-6-carbonil)-2-cloro-4,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-((2-hidroxi)etil)amino)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 40 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-((2-metoxi)etil)amino)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-(2-metoxietoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-(2-hidroxi)etoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 45 N-(3,4-difluoro-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(3-(piridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(3-(6-metilpiridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(3-(piridin-4-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 50 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-fenilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 55 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 60 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(piridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(piridin-4-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 65 N-(2-cloro-3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-fenilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)-2-cloro-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 5 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(piridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-carbonil)-2-cloro-4,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 10 N-(3-(3-(1H-pirazol-3-il)quinoxalina-6-carbonil)-2-cloro-4,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(1H-pirazol-3-il)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-aminoquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(metilamino)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-hidroxietoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 15 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metoxietoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-((2-metoxietil)amino)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-((2-aminoetil)amino)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-((2-hidroxietil)amino)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 20 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(piridin-4-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-4,5-difluorofenil)benzenosulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 25 N-(3,4-difluoro-5-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobenzenosulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobenzenosulfonamida,
 N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-4,5-difluorofenil)-3-fluorobenzenosulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobenzenosulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 30 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)benzenosulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 3-fluoro-N-(2,4,5-trifluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 3-fluoro-N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 35 N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)-3-fluorobenzenosulfonamida,
 3-Fluoro-N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(2-cloro-3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-4-fluorofenil)benzenosulfonamida,
 40 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobenzenosulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobenzenosulfonamida,
 N-(2-cloro-3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-4-fluorofenil)-3-fluorobenzenosulfonamida,
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 En algunos aspectos, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un transportador farmacéuticamente aceptable y el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de cualquier compuesto de la invención.

50 El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable o composición de la invención se puede proporcionar para su uso en el tratamiento del cáncer.

El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable o composición de la invención se puede proporcionar para su uso en el tratamiento de un trastorno Raf.

55 El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable o composición de la invención se puede proporcionar para uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, cuando se ha determinado que está presente una mutación BRAF en una muestra biológica aislada del sujeto.

El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable o composición de la invención se puede proporcionar para el uso que se ha mencionado anteriormente junto con un agente antineoplásico y/o citotóxico.

En algunas realizaciones del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la invención, cuando R₁₀ es flúor, entonces R₇ no es hidrógeno, o R₈ no es hidrógeno, o R₆ no es hidrógeno, alquilo inferior o halo.

60 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un transportador farmacéuticamente aceptable y un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, de uno cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento. La composición farmacéutica se puede formular en forma de un comprimido, cápsula, polvo, líquido, suspensión, supositorio, o aerosol. La composición farmacéutica se puede 65 envasar con instrucciones para el uso de la composición para tratar un sujeto que padece cáncer.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos para su uso en un método para tratar el cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento. El cáncer puede ser carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, 5
cáncer de tiroides, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, condroma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células 10
renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica aguda (mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica y eritroleucemia); leucemia crónica (leucemia mielocítica crónica (granulocítica) y leucemia linfocítica crónica); y policitemia vera, linfoma (enfermedad de Hodgkin y enfermedad no de Hodgkin), mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, o enfermedad de la cadena pesada. En una 15
realización adicional, el cáncer es melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, o cáncer de colon. El melanoma puede ser melanoma no resecable o melanoma metastásico.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos para su uso en un método para tratar un trastorno mediado por Raf en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento. 20

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos para su uso en un método para tratar un trastorno en un sujeto que lo necesita, que comprende: a) determinar la presencia o ausencia de una mutación B-Raf (BRAF) en una muestra biológica aislada del sujeto; y b) si se determina que una mutación BRAF está presente en el sujeto, administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento. 25
30

La mutación BRAF puede ser V600E o puede estar en el codón 600. En algunas realizaciones, determinar la presencia o ausencia de la mutación BRAF comprende amplificar el ácido nucleico de B-raf procedente de la muestra biológica y secuenciar el ácido nucleico amplificado. En algunas realizaciones más, determinar la presencia o ausencia de la mutación BRAF comprende detectar un polipéptido B-raf mutante en la muestra biológica usando un agente de unión a un polipéptido B-raf mutante. El agente de unión puede ser un anticuerpo. La muestra biológica se puede aislar de un tumor del sujeto. 35

En algunas realizaciones, el trastorno es cáncer. El cáncer puede ser carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, condroma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma 40
medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica aguda (mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica y eritroleucemia); leucemia crónica (leucemia mielocítica crónica (granulocítica) y leucemia linfocítica crónica); y policitemia vera, linfoma (enfermedad de Hodgkin y enfermedad no de Hodgkin), mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, o enfermedad de la cadena pesada. En una realización adicional, el cáncer es melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, o cáncer de colon. El melanoma 45
50
55 puede ser melanoma no resecable o melanoma metastásico.

El método de tratamiento descrito en el presente documento puede comprender además administrar un agente antineoplásico y/o citotóxico adicional.

60 Descripción detallada

Como se usa en el presente documento, los siguientes término y expresiones pretenden tener generalmente los significados que se exponen a continuación, salvo en la medida que el contexto en el que se utilice indique otra cosa.

65 Las abreviaturas y términos siguientes tienen los significados indicados en todo el documento:

AcOH	= ácido acético
Boc	= <i>tert</i> -butoxicarbonilo
c-	= ciclo
DCC	= diciclohexilcarbodiimida
DIEA	= N,N-diisopropiletilamina
DMAP	= 4-dimetilaminopiridina
EDC	= 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
eq	= equivalente(s)
Et	= etilo
EtOAc o EA	= acetato de etilo
EtOH	= etanol
g	= gramo
h o hr	= hora
HBTU	= hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N' tetrametiluronio
HOBt	= hidroxibenzotriazol
HPLC	= cromatografía líquida de alta presión
i-	= iso
kg o Kg	= kilogramo
L o l	= litro
CL/EM	= CLEM = cromatografía líquida-espectrometría de masas
EMBR	= espectrometría de masas de baja resolución
m/z	= relación entre masa y carga
Me	= metilo
MeOH	= metanol
mg	= miligramo
min	= minuto
ml	= mililitro
mmol	= milimol
n-	= normal
NaOAc	= acetato sódico
PE	= éter de petróleo
Ph	= fenilo
Prep	= preparativa
cuant.	= cuantitativo
RP-HPLC	= cromatografía líquida de alto rendimiento en fase invertida
ta o TA	= temperatura ambiente
s-	= sec- = secundario
t-	= <i>tert</i> - = terciario
THF	= tetrahidrofurano
TLC	= cromatografía en capa fina
UV	= ultravioleta

Como se usa en el presente documento, cuando cualquier variable aparece más de una vez en una fórmula química, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada una de las otras apariciones.

- 5 Como se usa en el presente documento, se usa un guion ("-") que no está entre dos letras o símbolos para indicar un punto de unión de un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ está unido a través del átomo de carbono.

- 10 Como se usa en el presente documento, "opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia que se describen a continuación pueden suceder o no, y que la descripción incluye casos donde el evento o la circunstancia sucede y casos en los que no. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" abarca tanto "alquilo" como "alquilo sustituido" como se define más adelante. Los expertos en la materia entenderán, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que tales grupos no pretenden introducir sustitución o patrón de sustitución alguno que sea estéricamente irrealizable, sintéticamente no factible y/o inherentemente inestable.

- 15 Como se usa en el presente documento, "alquilo" se refiere a una cadena lineal y una cadena ramificada que tiene el número de átomos de carbono indicado, habitualmente de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo 1 a 8 átomos de carbono, tal como de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo alquilo C₁-C₆ abarca alquilos de cadena tanto lineal como ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Cuando se nombra un resto alquilo que tiene un número especificado de átomos de carbono, se pretende abarcar todas las versiones de cadena lineal y ramificada que tengan ese número de átomos de carbono; por lo tanto, por ejemplo, "butilo" pretende incluir n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo; "propilo" incluye n-propilo e isopropilo. "Alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, *tert*-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo, y similares. Alquileno es un subconjunto de alquilo, que se refiere a los mismos restos que alquilo, pero que tienen dos puntos de unión. Los grupos alquileno tendrán habitualmente de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo 2 a 8 átomos de carbono, tal como de 2 a 6 átomos

de carbono. Por ejemplo, alquileo C_0 indica un enlace covalente y alquileo C_1 es un grupo metileno.

Como se usa en el presente documento, "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado mediante la eliminación de una molécula de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes en el alquilo precursor. El grupo puede estar en la configuración *cis* o *trans* alrededor del(de los) doble(s) enlace(s). Los grupos alquenilo típicos incluyen, aunque no de forma limitativa, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo; y similares. En determinadas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono y en otras realizaciones, de 2 a 6 átomos de carbono. "Alquenilo inferior" se refiere a grupos alquenilo que tienen de dos a seis átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado mediante la eliminación de una molécula de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes del alquilo precursor. Los grupos alquinilo típicos incluyen, aunque no de forma limitativa, etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo; y similares. En determinadas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono y en otras realizaciones, de 3 a 6 átomos de carbono. "Alquinilo inferior" se refiere a grupos alquinilo que tienen de dos a seis átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a un anillo de carbociclo no aromático, que tienen habitualmente de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo. El anillo puede estar saturado o tener uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, y ciclohexenilo, así como grupos de anillo en puente y en jaula tales como norbornano.

Como se usa en el presente documento, "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono conectados a través de un puente de oxígeno tales como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, 2-pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi, 2-hexiloxi, 3-hexiloxi, 3-metilpentiloxi, y similares. Los grupos alcoxi tendrán habitualmente de 1 a 7 átomos de carbono conectados a través de un puente de oxígeno. "Alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que tienen de uno a seis átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, "acilo" se refiere a los grupos H-C(O)-; (alquil)-C(O)-; (cicloalquil)-C(O)-; (aril)-C(O)-; (heteroaril)-C(O)-; y (heterocicloalquil)-C(O)-, en el que el grupo está unido a la estructura precursora a través de la funcionalidad carbonilo y en los que alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo son como se describen en el presente documento. Los grupos acilo tienen el número de átomos de carbono indicado, donde el átomo de carbono del grupo ceto está incluido en el número de átomos de carbono citado. Por ejemplo, un grupo acilo C_2 es un grupo acetilo que tiene la fórmula $CH_3(C=O)-$.

Como se usa en el presente documento, "formilo" se refiere al grupo -C(O)H.

Como se usa en el presente documento, "alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo de la fórmula (alcoxi)(C=O)- conectado a través del átomo de carbono del carbonilo en el que el grupo alcoxi tiene el número indicado de átomos de carbono. Así, un grupo alcoxicarbonilo C_1-C_6 es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono conectados a través de su átomo de oxígeno a un enlazador de carbonilo.

Como se usa en el presente documento, "azido" se refiere al grupo $-N_3$.

Como se usa en el presente documento, "amino" se refiere al grupo $-NH_2$.

Como se usa en el presente documento, "mono(alquil)amino y di(alquil)amino" se refiere a grupos alquilamino secundarios u terciarios, en los que los grupos alquilo son como se han definido anteriormente y tienen el número de átomos de carbono indicado. El punto de unión del grupo alquilamino está sobre el átomo de nitrógeno. Los ejemplos de grupos monoalquilamino y dialquilamino incluyen etilamino, dimetilamino, y metil-propil-amino.

Como se usa en el presente documento, "aminocarbonilo" se refiere al grupo $-CONR^bR^c$, en la que R^b se selecciona entre H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido; y R^c se selecciona entre hidrógeno y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido; o R^b y R^c tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene nitrógeno que opcionalmente incluye 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S en el anillo de heterocicloalquilo; donde cada grupo sustituido está independientemente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C_1-C_4 , arilo, heteroarilo, aril-alquilo C_1-C_4 , heteroaril-alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , -Oalquilfenilo C_1-C_4 , -alquil C_1-C_4 -OH, -Ohaloalquilo C_1-C_4 , halo, -OH, $-NH_2$, -alquil C_1-C_4 - NH_2 , -N(alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquil C_1-C_4)(alquilfenilo C_1-C_4), -NH(alquilfenilo C_1-C_4), ciano, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo), $-CO_2H$, -C(O)Oalquilo C_1-C_4 , -CON(alquil C_1-

C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)alquilfenilo C₁-C₄, -C(O)haloalquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo), y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄).

5 Como se usa en el presente documento, "arilo" se refiere a: anillos aromáticos carbocíclicos de 6 miembros, por ejemplo, benceno; sistemas de anillos bicíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano, y tetralina; y sistemas de anillo tricíclico en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno.

10 Por ejemplo, arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 6 miembros condensados con un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O, y S. Para dichos sistemas de anillos bicíclicos condensados en los que solamente uno de los anillos es un anillo aromático carbocíclico, el punto de unión puede estar en el anillo carbocíclico aromático o en el anillo de heterocicloalquilo. Los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos del anillo se denominan como radicales fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de radicales de hidrocarburos policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" por eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran añadiendo la terminación "-ideno" al nombre del correspondiente radical univalente, por ejemplo un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Arilo, sin embargo, no abarca ni solapa de ninguna forma con el heteroarilo, definido independientemente a continuación. Por lo tanto, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos está condensado con un anillo de heterocicloalquilo aromático, el sistema de anillo resultante es heteroarilo, no arilo, como se define en el presente documento.

25 Como se usa en el presente documento, "ariloxi" se refiere al grupo -O-arilo.

Como se usa en el presente documento, "aralquilo" se refiere al grupo -alquil-arilo.

Como se usa en el presente documento, "carbamimidoilo" se refiere al grupo -C(=NH)-NH₂.

30 Como se usa en el presente documento, "carbamimidoilo sustituido" se refiere al grupo -C(=NR^e)-NR^fR^g donde R^e se selecciona entre hidrógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y R^f y R^g se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo

35 opcionalmente sustituido, con la condición de que al menos uno de R^e, R^f, y R^g no sea hidrógeno y en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo sustituido se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo en los que uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se han sustituidos por un sustituyente independientemente seleccionado entre -R^a, -OR^b, amino opcionalmente sustituido (incluido -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -NR^bC(NR^c)NR^bR^c, -NR^bC(NCN)NR^bR^c, y -NR^cSO₂R^a), halo, ciano, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo), acilo opcionalmente sustituido (tal como -COR^b), alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido (tal como -CO₂R^b), aminocarbonilo (tal como -CONR^bR^c), -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -OP(O)(OR^b)OR^c, sulfanilo (tal como SR^b), sulfinilo (tal como -SOR^a), y sulfonilo (tal como -SO₂R^a y -SO₂NR^bR^c),

45 donde R^a se selecciona entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

50 R^c se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c, y el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y donde cada grupo opcionalmente sustituido está no sustituido o independientemente sustituido con uno o más, tales como uno, dos, o tres, sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, arilalquilo C₁-C₄, heteroaril-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -Oalquilo C₁-C₄, -Oalquilfenilo C₁-C₄, -alquil C₁-C₄-OH, -Ohaloalquilo C₁-C₄, halo, -OH, -NH₂, -alquil C₁-C₄-NH₂, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquilfenilo C₁-C₄), -NH(alquilfenilo C₁-C₄), ciano, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo), -CO₂H, -C(O)Oalquilo C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)fenilo C₁-C₄, -C(O)haloalquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂ NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo), y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄).

Como se usa en el presente documento, "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo, y el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

65 Como se usa en el presente documento, "haloalquilo" se refiere a alquilo como se ha definido anteriormente que tiene el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más more átomos de halógeno, hasta el máxima

permisible de átomos de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, aunque no de forma limitativa, trifluorometilo, difluorometilo, 2-fluoroetilo, y penta-fluoroetilo.

Como se usa en el presente documento, "heteroarilo" se refiere a:

5 anillos monocíclicos aromáticos de 5 a 7 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en determinadas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo carbono el resto de átomos del anillo; anillos de heterocicloalquilo bicíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en determinadas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo carbono el resto de átomos del anillo y en el que al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático; y

10 y anillos de heterocicloalquilo tricíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 5, o en determinadas realizaciones, de 1 a 4, heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo carbono el resto de átomos del anillo y en el que al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático.

15 Por ejemplo, heteroarilo incluye un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, anillo aromático condensado a un anillo de cicloalquilo o anillo de heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros. Para dichos sistemas de anillos de heteroarilo bicíclicos en el que solamente uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede estar en cualquiera de los anillos. Cuando el número total de átomos S y O en el grupo heteroarilo supera 1, dichos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En determinadas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es mayor de 2. En determinadas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor de 1. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, aunque no de forma limitativa, (según se numera desde la posición del enlace con la prioridad asignada de 1), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-pirazinilo, 3,4-pirazinilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 2,3-pirazolinilo, 2,4-imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiofenilo, furanilo, pirroloilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, indolilo, piridazinilo, triazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, pirazolilo, y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo. Los radicales bivalentes derivados de radicales de heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" por eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se nombran añadiendo la terminación "-ideno" al nombre del correspondiente radical univalente, por ejemplo un grupo piridilo dos puntos de unión es un piridilideno. Heteroarilo no abarca ni solapa con arilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, como se define en el presente documento.

30 Heteroarilo sustituido también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes de óxido (-O-), tales como los N-óxidos de piridinilo.

35 Como se usa en el presente documento, "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo no aromático individual, habitualmente con de 3 a 8 átomos en el anillo, que contiene al menos 2 átomos de carbono además de los 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los anteriores heteroátomos. El anillo puede estar saturado o tener uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo (según se numera desde la posición del enlace con la prioridad asignada de 1), 2-pirrolidinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo, 2,5-piperazinilo, pirrolidinilo, azetidino, piranilo, 2,3-dihidrofuranilo, o 2,5-dihidrofuranilo. También se contemplan los grupos morfolinilo, incluidos 2-morfolinilo y 3-morfolinilo (numerados de forma que el oxígeno recibe la prioridad de 1). Heterocicloalquilo sustituido también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes oxo (=O) u óxido (-O-), tales como los N-óxidos de piperidinilo, morfolinil-N-óxido, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

45 "Heterocicloalquilo" también incluye sistemas de anillos bicíclicos en los que un anillo no aromático, habitualmente con de 3 a 7 átomos en el anillo, contiene al menos 2 átomos de carbono además de los 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los anteriores heteroátomos; y el otro anillo, habitualmente con de 3 a 7 átomos en el anillo, opcionalmente contiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y no es aromático.

50 Como se usa en el presente documento, "sulfanilo" se refiere a los grupos: -S-(alquilo(C₁-C₆)opcionalmente sustituido), -S-(cicloalquilo opcionalmente sustituido), -S-(arilo opcionalmente sustituido), -S-(heteroarilo opcionalmente sustituido), y -S-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido). Por lo tanto, sulfanilo incluye el grupo alquilsulfanilo C₁-C₆.

60 Como se usa en el presente documento, "sulfnilo" se refiere a los grupos: -S(O)-(alquilo (C₁-C₆)opcionalmente sustituido), -S(O)-(cicloalquilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(arilo opcionalmente sustituido), -S(O)-heteroarilo opcionalmente sustituidos), -S(O)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido); y -S(O)-(amino opcionalmente sustituido).

65 Como se usa en el presente documento, "sulfonilo" se refiere a los grupos: -S(O₂)-(alquilo(C₁-C₆)opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(cicloalquilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(arilo opcionalmente sustituido arilo), -S(O₂)-(heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido), y -S(O₂)-(amino opcionalmente sustituido).

Como se usa en el presente documento, "sustituido" se refiere a uno cualquiera o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado que está sustituido con una selección del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo designado no se exceda. Cuando un sustituyente es oxo (es decir =O) entonces se han sustituido 2 hidrógenos del átomo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si dichas combinaciones producen compuestos estables o intermedios sintéticos útiles. Se entiende que un compuesto estable o una estructura estable es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción, y a su formulación posterior como agente que tenga al menos una utilidad práctica. Salvo que se especifique otra cosa, los sustituyentes se nombran por su estructura principal. Por ejemplo, se debe entender que cuando un (cicloalquil)alquilo se relaciona como posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura principal está en la porción de alquilo.

Como se usa en el presente documento, las expresiones alquilo "sustituido", cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo, a menos que se definan expresamente de otra forma, se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo en los que uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se han sustituidos por un sustituyente independientemente seleccionado entre

R^a, -OR^b, amino opcionalmente sustituido (incluido -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -NR^bC(NR^c)NR^bR^c, -NR^bC(NCN)NR^bR^c, y -NR^cSO₂R^a), halo, ciano, azido, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo o heterocicloalquilo), acilo opcionalmente sustituido (tal como -COR^b), alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido (tal como -CO₂R^b), aminocarbonilo (tal como -CONR^bR^c), -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -OP(O)(OR^b)OR^c, sulfanilo (tal como SR^b), sulfínilo (tal como -SOR^a), y sulfonilo (tal como -SO₂R^a y -SO₂NR^bR^c), en la que

R^a se selecciona entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquínilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; R^b se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^c se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c, y el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y donde cada grupo opcionalmente sustituido está no sustituido o independientemente sustituido con uno o más, tales como uno, dos, o tres, sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, arilalquilo C₁-C₄-, heteroarilalquilo C₁-C₄-, haloalquilo C₁-C₄-, Oalquilo C₁-C₄-, Oalquilfenilo C₁-C₄-, alquil C₁-C₄-OH, -Ohaloalquilo C₁-C₄-, halo, -OH, -NH₂, -alquil C₁-C₄-NH₂, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquilfenilo C₁-C₄), -NH(alquilfenilo C₁-C₄), ciano, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo o heterocicloalquilo), -CO₂H, -C(O)Oalquilo C₁-C₄-, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄-, C(O)alquilfenilo C₁-C₄-, C(O)haloalquilo C₁-C₄-, -OC(O)alquilo C₁-C₄-, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo), y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄).

Como se usa en el presente documento, "acilo sustituido" se refiere a los grupos (alquilo sustituido)-C(O)-; (cicloalquilo sustituido)-C(O)-; (arilo sustituido)-C(O)-; (heteroarilo sustituido)-C(O)-; y (heterocicloalquilo sustituido)-C(O)-, en el que el grupo está unido a la estructura precursora a través de la funcionalidad carbonilo y en los que alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo en el que uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se han sustituidos por un sustituyente independientemente seleccionado entre -R^a, -OR^b, amino opcionalmente sustituido (incluido -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -NR^bC(NR^c)NR^bR^c, -NR^bC(NCN)NR^bR^c, y -NR^cSO₂R^a), halo, ciano, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo o heterocicloalquilo), acilo opcionalmente sustituido (tal como -COR^b), alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido (tal como -CO₂R^b), aminocarbonilo (tal como -CONR^bR^c), -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -OP(O)(OR^b)OR^c, sulfanilo (tal como SR^b), sulfínilo (tal como -SOR^a), y sulfonilo (tal como -SO₂R^a y -SO₂NR^bR^c), donde R^a se selecciona entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquínilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^c se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c, y el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y donde cada grupo opcionalmente sustituido está no sustituido o independientemente sustituido con uno o más, tales como uno, dos, o tres, sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, arilalquilo C₁-C₄-, heteroarilalquilo C₁-C₄-, haloalquilo C₁-C₄-, Oalquilo C₁-C₄-, Oalquilfenilo C₁-C₄-, alquil C₁-C₄-OH, -Ohaloalquilo C₁-C₄-, halo, -OH, -NH₂, -alquil C₁-C₄-NH₂, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquilfenilo C₁-C₄), -NH(alquilfenilo C₁-C₄), ciano, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo o heterocicloalquilo), -CO₂H, -C(O)Oalquilo C₁-C₄-, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄-, C(O)alquilfenilo C₁-C₄-, C(O)haloalquilo C₁-C₄-, -OC(O)alquilo C₁-C₄-, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo), y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄).

Como se usa en el presente documento, "alcoxi sustituido" se refiere a alcoxi en el que el componente de alquilo está sustituido (es decir -O-(alquilo sustituido)) en la que "alquilo sustituido" se refiere a alquilo en el que uno o más (tal

como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se han sustituidos por un sustituyente independientemente seleccionado entre

-R^a, -OR^b, amino opcionalmente sustituido (incluido -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -NR^bC(NR^c)NR^bR^c, -NR^bC(NCN)NR^bR^c, y -NR^cSO₂R^a), halo, ciano, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo o heterocicloalquilo), acilo

5 opcionalmente sustituido (tal como -COR^b), alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido (tal como -CO₂R^b), aminocarbonilo (tal como -CONR^bR^c), -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -OP(O)(OR^b)OR^c, sulfanilo (tal como SR^b), sulfinilo (tal como -SOR^a), y sulfonilo (tal como -SO₂R^a y -SO₂NR^bR^c),

donde R^a se selecciona entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

10 R^b se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^c se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c, y el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y donde cada grupo opcionalmente sustituido está no sustituido o independientemente sustituido con uno o más, tales

15 como uno, dos, o tres, sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, arilalquilo C₁-C₄, heteroarilalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -Oalquilo C₁-C₄, -Oalquilfenilo C₁-C₄, -alquil C₁-C₄-OH, -Ohaloalquilo C₁-C₄, halo, -OH, -NH₂, -alquil C₁-C₄-NH₂, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquilfenilo C₁-C₄), -NH(alquilfenilo C₁-C₄), ciano, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo o heterocicloalquilo),

20 -CO₂H, -C(O)Oalquilo C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)alquilfenilo C₁-C₄, -C(O)haloalquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo), y -

NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄).

25 En algunas realizaciones, un grupo alcoxi sustituido es "polialcoxi" o -O-(alqueno opcionalmente sustituido)-(alcoxi opcionalmente sustituido), e incluye grupos tales como -OCH₂CH₂OCH₃, y restos de éteres de glicol tales como polietilenglicol, y-O(CH₂CH₂O)_xCH₃, donde x es un entero de 2-20, tal como 2-10, y por ejemplo, 2-5. Otro grupo alcoxi sustituido es hidroxialcoxi o -OCH₂(CH₂)_yOH, donde y es un entero de 1-10, tal como 1-4.

30 Como se usa en el presente documento, "alcoxycarbonilo sustituido" se refiere al grupo (alquilo sustituido)-O-C(O)- en el que el grupo está unido a la estructura precursora a través de la funcionalidad de carbonilo y en el que sustituido se refiere a un alquilo en el que uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se han sustituidos por un sustituyente independientemente seleccionado entre -R^a, -OR^b, amino opcionalmente sustituido (incluido -

35 NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -NR^bC(NR^c)NR^bR^c, -NR^bC(NCN)NR^bR^c, y -NR^cSO₂R^a), halo, ciano, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo o heterocicloalquilo), acilo opcionalmente sustituido (tal como -COR^b), alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido (tal como -CO₂R^b), aminocarbonilo (tal como -CONR^bR^c), -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -OP(O)(OR^b)OR^c, sulfanilo (tal como SR^b), sulfinilo (tal como -SOR^a), y sulfonilo (tal como -SO₂R^a y -

SO₂NR^bR^c),

donde R^a se selecciona entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

40 R^b se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^c se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c, y el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y donde cada grupo opcionalmente sustituido está no sustituido o independientemente sustituido con uno o más, tales

45 como uno, dos, o tres, sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, arilalquilo C₁-C₄, heteroarilalquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -Oalquilo C₁-C₄, -Oalquilfenilo C₁-C₄, -alquil C₁-C₄-OH, -Ohaloalquilo C₁-C₄, halo, -OH, -NH₂, -alquil C₁-C₄-NH₂, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquilfenilo C₁-C₄), -NH(alquilfenilo C₁-C₄), ciano, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo o heterocicloalquilo),

50 -CO₂H, -C(O)Oalquilo C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)alquilfenilo C₁-C₄, -C(O)haloalquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo), y -

NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄).

55 Como se usa en el presente documento, "amino sustituido" se refiere al grupo -NHR^d o -NR^dR^e en donde R^d se selecciona entre hidroxilo, formilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,

60 alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, sulfinilo y sulfonilo, y en el que R^e se selecciona entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y en el que alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo sustituido se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo en los que uno o

65 más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se han sustituidos por un sustituyente independientemente seleccionado entre -R^a, -OR^b, amino opcionalmente sustituido (incluido -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -NR^bC(NR^c)NR^bR^c, -NR^bC(NCN)NR^bR^c, y -NR^cSO₂R^a), halo, ciano, nitro, oxo (como sustituyente de

cicloalquilo o heterocicloalquilo), acilo opcionalmente sustituido (tal como -COR^b), alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido (tal como -CO₂R^b), aminocarbonilo (tal como -CONR^bR^c), -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -OP(O)(OR^b)OR^c, sulfanilo (tal como SR^b), sulfinilo (tal como -SOR^a), y sulfonilo (tal como -SO₂R^a y -SO₂NR^bR^c), donde R^a se selecciona entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; R^b se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^c se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o R^b y R^c, y el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y donde cada grupo opcionalmente sustituido está no sustituido o independientemente sustituido con uno o más, tales como uno, dos, o tres, sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, arilalquilo C₁-C₄, heteroaril-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -Oalquilo C₁-C₄, -Oalquilfenilo C₁-C₄, -alquil C₁-C₄-OH, -Ohaloalquilo C₁-C₄, halo, -OH, -NH₂, -alquil C₁-C₄-NH₂, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquilfenilo C₁-C₄), -NH(alquilfenilo C₁-C₄), ciano, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo o heterocicloalquilo), -CO₂H, -C(O)Oalquilo C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)alquilfenilo C₁-C₄, -C(O)haloalquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NH₂SO₂(alquilo C₁-C₄), -NH₂SO₂(fenilo), y -NH₂SO₂(haloalquilo C₁-C₄); y en el que acilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, sulfinilo y sulfonilo son como se definen en el presente documento.

El término "amino sustituido" también se refiere a N-óxidos de los grupos -NHR^d, y NR^dR^d cada uno como se ha descrito anteriormente. Los N-óxidos se pueden preparar por tratamiento del correspondiente grupo amino con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperóxibenzoico. El experto en la técnica está familiarizado con las condiciones de reacción para llevar a cabo la N-oxidación.

Los compuestos descritos en el presente documento incluyen, aunque no de forma limitativa, sus isómeros ópticos, racematos, y otras mezclas de los mismos. En esas situaciones, los enantiómeros o diastereómeros individuales, es decir, las formas ópticamente activas, se pueden obtener mediante síntesis asimétrica o por resolución de los racematos. La resolución de los racematos se puede llevar a cabo, por ejemplo, por métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, por ejemplo, una columna de cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC). Además, los compuestos incluyen las formas Z y E (o las formas *cis* y *trans*) de los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono. Cuando los compuestos descritos en el presente documento existen en formas tautoméricas diferentes, está previsto que el término "compuesto" incluya todas las formas tautoméricas del compuesto.

Los compuestos de Fórmula I también incluyen formas cristalinas y amorfas de dichos compuestos, que incluyen, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos (incluidos hidratos), polimorfos no solvatados (incluidos anhidratos), polimorfos conformacionales, y formas amorfas de los compuestos, así como mezclas de los mismos. "Forma cristalina", "polimorfo", y "forma novedosa" se pueden utilizar de forma indistinta en el presente documento, y se pretende que incluyan todas las formas cristalinas y amorfas del compuesto, que incluyen, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos (incluidos hidratos), polimorfos no solvatados (incluidos anhidratos), polimorfos conformacionales, y formas amorfas, así como sus mezclas, salvo que se indique una forma cristalina o amorfa en particular. De forma similar, "formas farmacéuticamente aceptables" de los compuestos de Fórmula I también incluyen formas cristalinas y amorfas de dichos compuestos, que incluyen, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos (incluidos hidratos), polimorfos no solvatados (incluidos anhidratos), polimorfos conformacionales, y formas amorfas de las sales farmacéuticamente aceptables, así como mezclas de los mismos.

Un "solvato" se forma por la interacción de un disolvente y un compuesto. Está previsto que el término "compuesto" incluya solvatos de los compuestos. De forma similar, "sales farmacéuticamente aceptables" incluye solvatos de sales farmacéuticamente aceptables. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, incluidos monohidratos y hemihidratos.

Los compuestos de Fórmula I también incluyen otras formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos citados, incluidos quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas de los mismos.

Un "quelato" está formado por la coordinación de un compuesto con un ion metálico en dos (o más) puntos. El término "compuesto" pretende incluir quelatos de compuestos. De forma similar, "sales farmacéuticamente aceptables" incluye quelatos de sales farmacéuticamente aceptables.

Un "complejo no covalente" se forma mediante la interacción entre un compuesto y otra molécula en la que no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la complejación se puede producir a través de interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno, e interacciones electrostáticas (también denominadas enlaces iónicos). Dichos complejos no covalentes se incluyen en el término "compuesto". De forma similar, Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen "complejos no covalentes" de sales farmacéuticamente aceptables.

El término "enlace de hidrógeno" se refiere a una forma de asociación entre un átomo electronegativo (también conocido como aceptor de enlaces de hidrógeno) y un átomo de hidrógeno unido al segundo, átomo relativamente electronegativo (también conocido como enlace de hidrógeno donante). Los donantes y aceptores de enlaces de hidrógeno adecuados son bien conocidos en química médica.

5 "Aceptor de enlaces de hidrógeno" se refiere a un grupo que comprende un átomo de oxígeno o nitrógeno, tal como un átomo de oxígeno o nitrógeno que tiene una hibridación sp^2 , un oxígeno de un éter, o el oxígeno de un sulfóxido o N-óxido.

10 La expresión "donante de enlaces de hidrógeno" se refiere a un átomo de oxígeno, nitrógeno, o carbono heteroaromático que tiene un átomo de hidrógeno, un grupo que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo o un grupo heteroarilo que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo.

15 Los compuestos divulgados en este documento se pueden usar en diferentes formas enriquecidas isotópicamente, por ejemplo, enriquecidas en el contenido de 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C y/o ^{14}C . En una realización particular, el compuesto está deuterado en al menos una posición. Dichas formas deuteradas se pueden fabricar mediante el procedimiento descrito en las patentes de los Estados Unidos con números 5.846.514 y 6.334.997. Como se describe en las patentes de Estados Unidos con números 5.846.514 y 6.334.997, la deuteración puede mejorar la eficacia y aumentar la duración de la acción de los fármacos.

20 Los compuestos sustituidos con deuterio se pueden sintetizar usando varios métodos tales como se describen en: Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [En: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; y Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32.

30 Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, aunque no de forma limitativa, con sales inorgánicas, tales como clorhidrato, fosfato, difosfato, bromhidrato, sulfato, sulfinato, nitrato, y sales similares; así como sales con un ácido orgánico, tales como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato, y alcanoato tal como acetato, $HOOC-(CH_2)_n-COOH$ donde n es 0-4, y sales similares. De forma similar, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no de forma limitativa, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, y amonio.

35 Además, si los compuestos descritos en el presente documento, se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener por basificación de una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, una sal de adición, especialmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, se puede producir por disolución de la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratamiento de la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácidos a partir de compuestos base. Los expertos en la materia reconocerán varias metodologías sintéticas que se pueden usar para preparar sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables.

45 Los "profármacos" descritos en el presente documento incluyen cualquier compuesto que se convierte en un compuesto en un compuesto de Fórmula I cuando se administra a un sujeto, por ejemplo, tras el procesamiento metabólico del profármaco. De forma similar, "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen "profármacos" de sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados de grupos funcionales, tal como un grupo ácido carboxílico, en los compuestos de Fórmula I. Los profármacos ilustrativos de un grupo ácido carboxílico incluyen, aunque no de forma limitativa, ésteres de ácido carboxílico tales como ésteres de alquilo, ésteres de hidroxialquilo, ésteres de alquilarilo, y ésteres de ariloxialquilo. Otros profármacos ilustrativos incluyen ésteres de alquilo inferior tales como éster de etilo, ésteres de aciloxialquilo tales como pivaloiloximetilo (POM), glicósidos, y derivados del ácido ascórbico.

50 Otros profármacos ilustrativos incluyen amidas de ácidos carboxílicos. Los profármacos de amida ilustrativos incluyen amidas metabólicamente lábiles que se forman, por ejemplo, con una amina y un ácido carboxílico. Las aminas ilustrativas incluyen NH_2 , aminas primarias y secundarias tales como NHR^x , y NR^xR^y , en la que R^x es hidrógeno, alquilo (C_1-C_{18})-, cicloalquilo (C_3-C_7)-, -cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_4)-, -arilo (C_6-C_{14}) que está no sustituido o sustituido por un resto -alquilo (C_1-C_2), alcoxi (C_1-C_2), flúor o cloro; heteroaril-, -aril (C_6-C_{14})-alquilo (C_1-C_4) donde el arilo está no sustituido o sustituido por un resto -alquilo (C_1-C_2), alcoxi (C_1-C_2), flúor o cloro; o heteroaril-alquilo (C_1-C_4)- y en el que R^y tiene los significados indicados para x con la excepción de hidrógeno y en la que R^x y R^y , junto con el nitrógeno a los que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente incluye uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Se proporciona un análisis de los profármacos en T. Higuchi y V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, y en Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

65 Como se usa en el presente documento, los términos "grupo", "radical" o "fragmento" son sinónimos y pretenden indicar grupos funcionales o fragmentos de moléculas que se unen a un enlace u otros fragmentos de moléculas.

5 Como se usa en el presente documento, el término "grupo saliente" se refiere al significado habitualmente asociado con el mismo en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable en condiciones de desplazamiento nucleófilo. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, aunque no de forma limitativa, dimetilhidroxilamino (por ejemplo, amida de Weinreb), halógeno, alcano- o arilsulfonilo, tal como metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosilo y tienilo, dihalofosfinito, bencilo opcionalmente sustituido, isopropilo, acilo y similares.

10 Como se usa en el presente documento, el término "grupo protector" o "grupo de protección" se refiere a un grupo que bloquea selectivamente uno sitio reactivo en un compuesto multifuncional de tal forma que puede realizarse una reacción química de manera selectiva en otro sitio reactivo no protegido en el significado asociado convencionalmente con éste en la química sintética. Determinados procesos de esta invención se basan en grupos protectores para bloquear algunos sitios reactivos presentes en los reactivos. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores en Wuts et al., "Green's Protective Groups in Organic Synthesis", (J. Wiley, 4ª ed. 2006).

15 Como se usa en el presente documento, el término "desprotección" o "desproteger" se refiere a un proceso mediante el que se retira un grupo protector después de completarse una reacción selectiva. Algunos grupos protectores se pueden preferir sobre otros debido a su comodidad o facilidad de eliminación relativa. Sin limitaciones concretas, los reactivos de desprotección para un grupo amino o anilino protegido incluyen ácidos fuertes tales como ácido trifluoroacético (TFA), HCl concentrado, H₂SO₄, o HBr, y similares.

20 Como se usa en el presente documento, "modulación" se refiere a un cambio en la actividad como respuesta directa o indirecta a la presencia de una entidad química como se describe en el presente documento, con respecto a la actividad en ausencia de la entidad química. El cambio puede ser un aumento de actividad o una disminución de la actividad, y se puede deber a la interacción directa del compuesto con una diana o bien a la interacción del compuesto con uno o más factores diferentes que a su vez alteran la actividad de la diana. Por ejemplo, la presencia de la entidad química puede, por ejemplo, aumentar o disminuir la actividad de la diana mediante la unión directa a la diana, haciendo (directa o indirectamente) que otro factor aumente o disminuya la actividad de la diana, o aumentando o disminuyendo (directa o indirectamente) la cantidad de la diana presente en la célula u organismo.

30 Como se usa en el presente documento, "principio activo" se usa para indicar una entidad química que tiene actividad biológica. En determinadas realizaciones, un "principio activo" es un compuesto que tiene utilidad farmacéutica. Por ejemplo un principio activo puede ser un compuesto terapéutico antineoplásico.

35 Como se usa en el presente documento, "significativo" se refiere a cualquier cambio detectable que sea estadísticamente significativo en un ensayo paramétrico normalizado de la significación estadística tal como la prueba de la t de Student, donde $p < 0,05$.

40 Como se usa en el presente documento, un componente "farmacéuticamente aceptable" es aquel que sea adecuado para su uso en seres humanos y/o animales sin efectos secundarios adversos excesivos (tales como toxicidad, irritación, y respuesta alérgica, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable).

45 Como se usa en el presente documento, "cantidad terapéuticamente eficaz" de una entidad química descrita en el presente documento se refiere a una cantidad eficaz, cuando se administra a un sujeto humano o no humano, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como la mejora de los síntomas, ralentización de la progresión de la enfermedad, o prevención de una enfermedad.

50 "Tratar" o "tratamiento" abarca la administración de al menos un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto mamífero, especialmente a un sujeto humano, que necesita dicha administración e incluye (i) detener el desarrollo de los síntomas clínicos de la enfermedad, tal como el cáncer, (ii) conseguir una regresión en los síntomas clínicos de la enfermedad, tal como el cáncer y/o (iii) tratamiento profiláctico para prevenir el inicio de la enfermedad, tal como cáncer.

55 Como se usa en el presente documento, "cáncer" se refiere a todos los tipos de cáncer o neoplasias o tumores malignos que se encuentran en mamíferos, incluidos carcinomas y sarcomas. Los ejemplos de cáncer son cáncer de cerebro, mama, cuello del útero, colon, cabeza y cuello, riñón, en el pulmón, cáncer pulmonar no microcítico, melanoma, mesotelioma, ovario, sarcoma, estómago, útero y meduloblastoma.

60 Como se usa en el presente documento, "sujeto" se refiere a un mamífero que es o que ha sido objeto de un tratamiento, observación o experimentación. Los métodos descritos en el presente documento pueden ser de utilidad tanto para tratamiento de seres humanos como en aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

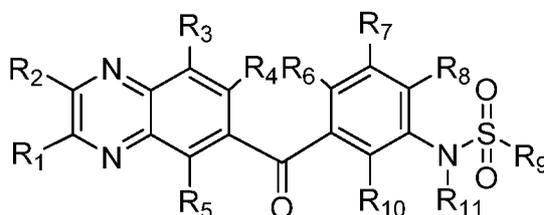
65 El término "mamífero" pretende tener su significado habitual, y abarca seres humanos, perros, gatos, ovejas y vacas, por ejemplo.

Como se usa en el presente documento, los términos "BRAF", "B-raf", "B-Raf" y similares se utilizan indistintamente

para referirse al producto génico o proteína producida por el gen.

A. Compuestos

5 En un aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto de Fórmula I



Fórmula I

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

15

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₁₀ son independientemente hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, azido, nitro, carboxi, sulfinilo, sulfanilo, sulfonilo, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido, carbamimidoilo opcionalmente sustituido, o alquino opcionalmente sustituido;

20

R₉ es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

25

R₁₁ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

30

En algunas realizaciones, cuando R₁₀ es flúor, entonces R₇ no es hidrógeno, o R₈ no es hidrógeno, o R₆ no es hidrógeno, alquilo inferior o halo.

35

En algunas realizaciones, R₁ es hidrógeno, ciano, halo, hidroxilo, carboxi, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, aminosulfonilo opcionalmente sustituido, carbamimidoilo opcionalmente sustituido, o alquino opcionalmente sustituido. En una realización adicional, R₁ es hidrógeno, ciano, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. En otra realización adicional, R₁ es arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. En otra realización más, R₁ es morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, o piridilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R₁ se selecciona entre hidrógeno, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, amino, 1H-imidazol-1-ilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior, 1H-pirazol-4-ilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior, 1H-pirazol-3-ilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior, piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior, piridin-3-ilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior, y piridin-4-ilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior. En algunas realizaciones, R₁ se selecciona entre hidrógeno, metilo, ciano, metoxi, 1H-imidazol-1-ilo, 2-metil-1H-imidazol-1-ilo, 5-metil-1H-imidazol-1-ilo, 4-metil-1H-imidazol-1-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, piridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, piridin-4-ilo, morfolinilo, y piperazinilo. En otras realizaciones, R₁ es heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R₁ es 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-pirazinilo, 3,4-pirazinilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 2,3-pirazolinilo, 2,4-imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiofenilo, furanilo, pirrolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, indolilo, piridazinilo, triazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, pirazolilo, o 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo. En otras realizaciones adicionales, R₁ es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R₁ es pirrolidinilo tal como 2-pirrolidinilo, imidazolidinilo tal como 2,4-imidazolidinilo, pirazolidinilo tal como 2,3-pirazolidinilo, piperidilo tal como 2-piperidilo, 3-piperidilo, o 4-piperidilo, piperazinilo tal como 2,5-piperazinilo, pirrolidinilo, azetidino, piranilo, dihidrofuranilo tal como 2,3-dihidrofuranilo, o 2,5-dihidrofuranilo, morfolinilo tal como 2-morfolinilo o 3-morfolinilo, N-óxido de piperidinilo, morfolinil-N-óxido, 1-oxo-1-tiomorfolinilo o 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

55

En algunas realizaciones, cada uno de R₂, R₃, R₄, y R₅ es independientemente hidrógeno, halo, alcoxi opcionalmente sustituido, o alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₂ se selecciona entre hidrógeno, halo, alcoxi, y alquilo. En algunas realizaciones, R₂ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R₃ es hidrógeno, halo, alcoxi, o alquilo. En algunas realizaciones, R₃ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R₄ es hidrógeno, halo, alcoxi, o alquilo. En algunas realizaciones, R₄ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R₅ es hidrógeno, halo, alcoxi, o alquilo. En algunas realizaciones, R₅ es hidrógeno.

5 En algunas realizaciones, R₂, R₃, R₄ y R₅ son hidrógeno.

En algunas realizaciones, cada uno de R₆, R₇, R₈, y R₁₀ es independientemente hidrógeno, ciano, halo, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, o aminosulfonilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, cada uno de R₆, R₇, R₈, y R₁₀ es independientemente hidrógeno, ciano, o halo. En otra realización, R₇ es halo. En otra realización más, R₇ es flúor. En una realización adicional, R₇ y R₈ son hidrógeno.

15 En algunas realizaciones, R₆ es hidrógeno, ciano, o halo. En algunas realizaciones, R₆ es halo. En algunas realizaciones, R₆ es flúor. En algunas realizaciones, R₈ es hidrógeno, ciano, o halo. En algunas realizaciones, R₈ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R₁₀ es hidrógeno, ciano, o halo. En algunas realizaciones, R₁₀ es hidrógeno, flúor o cloro. En algunas realizaciones, R₇ es hidrógeno, ciano, o halo. En algunas realizaciones, R₇ es hidrógeno o halo. En algunas realizaciones, R₇ es hidrógeno o flúor. En algunas realizaciones, R₇ es halo. En algunas realizaciones, R₇ es flúor.

20 En algunas realizaciones, R₆ y R₇ son flúor. Por ejemplo, R₆ y R₇ son flúor. En otras realizaciones, R₆, R₇ y R₁₀ son flúor. En algunas realizaciones, R₆ es flúor y R₁₀ es cloro. Por ejemplo, R₆ es flúor, R₁₀ es cloro y R₇ es hidrógeno.

25 En algunas realizaciones, R₉ es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización, R₉ es alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₉ es alquilo inferior o arilo, estando dicho alquilo inferior o arilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido y alcoxi inferior opcionalmente sustituido, y heteroarilo. En una realización adicional, R₉ es alquilo inferior opcionalmente sustituido.

35 En algunas realizaciones, R₁₁ es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, R₁₁ es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido. En otra realización adicional, R₁₁ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R₁₁ es alquilo inferior opcionalmente sustituido.

40 En algunas realizaciones, R₆, R₇, R₈ y R₁₀ son independientemente hidrógeno, ciano, o halo. En una realización, cada uno de R₆ y R₁₀ es independientemente halo. En una realización adicional, R₇ es halo. En otra realización adicional, R₈ es hidrógeno. En otra realización, R₆, R₇, y R₁₀ son flúor. En una realización adicional, R₈ es hidrógeno.

45 En algunas realizaciones, R₁ es morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, o piridilo opcionalmente sustituido, y cada uno de R₆ y R₁₀ es independientemente halo. En una realización, R₇ es halo. En otra realización, al menos dos grupos de R₆, R₇, y R₁₀ son flúor. En una realización adicional, R₆, R₇, y R₁₀ son flúor.

En algunas realizaciones, cada uno de R₆ y R₁₀ es independientemente halo y R₉ es alquilo inferior opcionalmente sustituido. En una realización, R₇ es halo. En una realización adicional, R₆, R₇, y R₁₀ son flúor y R₉ es alquilo inferior opcionalmente sustituido.

50 En algunas realizaciones, R₁ es morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido, y R₉ es alquilo inferior opcionalmente sustituido.

55 En algunas realizaciones, R₁ es morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, o piridilo opcionalmente sustituido, cada uno de R₆, R₇ y R₁₀ es independientemente halo, y R₉ es alquilo inferior opcionalmente sustituido. En una realización, R₁ es morfolinilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, o piperazinilo opcionalmente sustituido, cada uno de R₆, R₇, y R₁₀ es flúor, y R₉ es alquilo inferior opcionalmente sustituido. En una realización adicional, R₁₁ es hidrógeno. En otra realización adicional, R₈ es hidrógeno.

60 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable seleccionados entre el grupo que consiste en:

65 N-(3,4-difluoro-5-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
N-(3,4-difluoro-5-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-4,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,

N-(3-(3-((2-aminoetil)amino)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida, y
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-((2-hidroxi)etil)amino)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(piridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 5 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(piridin-4-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-4,5-difluorofenil)benzenosulfonamida,
 10 N-(3,4-difluoro-5-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobenzenosulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobenzenosulfonamida,
 N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-4,5-difluorofenil)-3-fluorobenzenosulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobenzenosulfonamida,
 15 N-(2,4,5-trifluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)benzenosulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 3-fluoro-N-(2,4,5-trifluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 20 3-fluoro-N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)-3-fluorobenzenosulfonamida,
 3-fluoro-N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(2-cloro-3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-4-fluorofenil)benzenosulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 25 N-(2-cloro-3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-4-fluorofenil)benzenosulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobenzenosulfonamida,
 N-(2-cloro-3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-4-fluorofenil)-3-fluorobenzenosulfonamida,
 30 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobenzenosulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-fluoro-5-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(4-fluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 35 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metoxietoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(piperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-oxopiperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)ciclopropanosulfonamida,
 40 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(3-oxopiperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(dietilamino)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-fluoroquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(3-(hidroximetil)morfolino)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 45 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 4-Metil-N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(2,5-difluoro-4-(metiltio)-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 50 N-(3-(3-cloroquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 55 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-fenilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)-2-cloro-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 60 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(piridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 65 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(piridin-4-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,

- N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)bencenosulfonamida,
 N-(2-cloro-3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-4-fluorofenil)bencenosulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)bencenosulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 5 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(2-cloro-3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-4-fluorofenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)bencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)bencenosulfonamida,
 N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)bencenosulfonamida,
 10 N-(2,4-difluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)bencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 15 N-(2,4-difluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(piperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(2-hidroxietoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(2-metoxietoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(3-(3-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 20 N-(2,4-difluoro-3-(3-(piridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 25 N-(2,4-difluoro-3-(3-(piperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(2-metoxietoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(2-hidroxietoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-fenilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 30 N-(2,4-difluoro-3-(3-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 35 N-(2,4-difluoro-3-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(piridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 40 N-(2,4-difluoro-3-(3-(piridin-4-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida, En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona un compuesto elegido entre los compuestos definidos en la Tabla 1 si siguiente y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Tabla 1. Compuestos ilustrativos

Compuesto n.º	Nombre químico
C01	N-(2,4-difluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C02	N-(3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida
C03	N-(2,4-difluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C04	N-(2,4,5-trifluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C05	N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida
C06	N-(2-cloro-4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C07	N-(3,4-difluoro-5-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C08	N-(2,5-difluoro-4-(metiltio)-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C09	N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C10	N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C11	N-(3-(3-cloroquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida
C12	N-(3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida

ES 2 725 790 T3

(continuación)

Compuesto n.º	Nombre químico
C13	N-(3-(3-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida
C14	N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C15	N-(4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C16	N-(3-fluoro-5-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C17	N-(4-fluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C18	N-(3-fluoro-5-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C19	N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C20	N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C21	N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C22	N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metoxietoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C23	N-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida
C24	N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(piperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C25	N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-oxopiperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C26	N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-fenilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C27	N-(3-(3-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida
C28	N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C29	N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)ciclopropanosulfonamida
C30	N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(piridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C31	N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(3-oxopiperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C32	N-(3-(3-(dietilamino)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida
C33	N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(piridin-4-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C34	N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C35	N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-fluoroquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C36	N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida
C37	N-(3,4-difluoro-5-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C38	N-(2,4-difluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C39	N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(3-(hidroximetil)morfolino)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C40	N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C41	N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida
C42	N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)bencenosulfonamida
C43	4-metil-N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)bencenosulfonamida

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I se une a una quinasa que incluye, aunque no de forma limitativa, Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, A-Raf, B-Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3alpha, Gsk3beta, HCK, Her2/Erbb2, Her4/Erbb4, IGF1R, IKK beta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Kdr, Kit, Lck, Lyn, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC alfa, PKC beta, PKC theta, Plk1, Pyk2, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, TrkB, Sí, y Zap70, incluido cualquier versión mutada de los mismos. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I se une a una quinasa seleccionada del grupo que consiste en A-Raf, B-Raf, B-Raf V600E mutante, B-Raf V600E/T5291 mutante, c-Raf-1, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Lck, Lyn, Met, Pim1, Pim2, Pim3, Pyk2, Kdr, Src y Ret, y cualquiera versiones mutantes de los mismos. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I se une a una quinasa seleccionada del grupo que consiste en A-Raf, B-Raf, B-Raf V600E mutante, B-Raf V600E/T5291 mutante, o c-Raf-1. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I se une a una quinasa que es B-Raf o B-Raf V600E mutante. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I se une a una quinasa que incluye, aunque no de forma limitativa, Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, A-Raf, B-Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3alpha, Gsk3beta, HCK, Her2/Erbb2, Her4/Erbb4, IGF1R, IKK beta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Kdr, Kit, Lck, Lyn, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC alfa, PKC beta, PKC theta, Plk1, Pyk2, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, TrkB, Sí, y Zap70, incluido cualquier versión mutada de los mismos, con una Kd que es menor de 50 μM , 25 μM , 10 μM , 5 μM , o 1 μM según se mide en un ensayo *in vitro*. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I se une a una quinasa seleccionada del grupo que consiste en A-Raf, B-Raf, B-Raf V600E mutante, B-Raf V600E/T5291 mutante, c-Raf-1, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Lck, Lyn, Met, Pim1, Pim2, Pim3, Pyk2, Kdr, Src y Ret, y cualesquiera versiones mutadas de los mismos con una Kd que es menor de 50 μM , 25 μM , 10 μM , 5 μM , o 1 μM según se mide en un ensayo *in vitro*. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I se une a una quinasa seleccionada del grupo que consiste en A-Raf, B-Raf, B-Raf V600E mutante, B-Raf V600E/T5291 mutante, o c-Raf-1 con una Kd que es menor de 50 μM , 25 μM , 10 μM , 5 μM , o 1 μM según se mide en un ensayo *in vitro*. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I se une a una quinasa que es B-Raf o B-Raf V600E mutante con una Kd que es menor de 50 μM , 25 μM , 10 μM , 5 μM , o 1 μM según se mide en un ensayo *in vitro*.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I inhibe una quinasa que incluye, aunque no de forma limitativa, Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, A-Raf, B-Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3alpha, Gsk3beta, HCK, Her2/Erbb2, Her4/Erbb4, IGF1R, IKK beta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Kdr, Kit, Lck, Lyn, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC alfa, PKC beta, PKC theta, Plk1, Pyk2, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, TrkB, Sí, y Zap70, incluido cualquier versión mutada de los mismos. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I inhibe una quinasa seleccionada del grupo que consiste en A-Raf, B-Raf, B-Raf V600E mutante, B-Raf V600E/T5291 mutante, c-Raf-1, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Lck, Lyn, Met, Pim1, Pim2, Pim3, Pyk2, Kdr, Src y Ret, y cualquiera versiones mutantes de los mismos. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I inhibe una quinasa seleccionada del grupo que consiste en A-Raf, B-Raf, B-Raf V600E mutante, B-Raf V600E/T5291 mutante, o c-Raf-1. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I inhibe una quinasa que es B-Raf o B-Raf V600E mutante. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I inhibe una quinasa que incluye, aunque no de forma limitativa, Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, A-Raf, B-Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3alpha, Gsk3beta, HCK, Her2/Erbb2, Her4/Erbb4, IGF1R, IKK beta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Kdr, Kit, Lck, Lyn, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC alfa, PKC beta, PKC theta, Plk1, Pyk2, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, TrkB, Sí, y Zap70, incluida cualesquiera versiones mutadas de los mismos con un valor de la CI_{50} en un ensayo *in vitro* de 10 μM , 5 μM , 2 μM , 1 μM , 500 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 25 nM, 10 nM, 5 nM o menos tal como se dilucida en un ensayo de quinasa *in vitro*. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I inhibe una quinasa seleccionada del grupo que consiste en A-Raf, B-Raf, B-Raf V600E mutante, B-Raf V600E/T5291 mutante, c-Raf-1, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Lck, Lyn, Met, Pim1, Pim2, Pim3, Pyk2, Kdr, Src y Ret, y cualesquiera versiones mutadas de los mismos con un valor de la CI_{50} en un ensayo *in vitro* de 10 μM , 5 μM , 2 μM , 1 μM , 500 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 25 nM, 10 nM, 5 nM o menos tal como se dilucida en un ensayo de quinasa *in vitro*. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I inhibe una quinasa seleccionada del grupo que consiste en A-Raf, B-Raf, B-Raf V600E mutante, B-Raf V600E/T5291 mutante, o c-Raf-1 con un valor de la CI_{50} en un ensayo *in vitro* de 10 μM , 5 μM , 2 μM , 1 μM , 500 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 25 nM, 10 nM, 5 nM o menos tal como se dilucida en un ensayo de quinasa *in vitro*. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I inhibe una quinasa que es B-Raf o B-Raf V600E mutante con un valor de la CI_{50} en un ensayo *in vitro* de 10 μM , 5 μM , 2 μM , 1 μM , 500 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 25 nM, 10 nM, 5 nM o menos tal como se dilucida en un ensayo de quinasa *in vitro*.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I inhibe la actividad de una o más quinasas seleccionadas del grupo que consiste en A-Raf, B-Raf, B-Raf V600E mutante, B-Raf V600E/T5291 mutante, y c-Raf-1 con un valor de la CI_{50} en un ensayo *in vitro* de 1 μM , 500 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 25 nM, 10 nM, 5 nM o menos tal como se dilucida en un ensayo de quinasa *in vitro*.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I inhibe selectivamente la actividad de una o más quinasas seleccionadas del grupo que consiste en Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, A-Raf, B-Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3alpha, Gsk3beta, HCK, Her2/ErbB2, Her4/ErbB4, IGF1R, IKK beta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Kdr, Kit, Lck, Lyn, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC alfa, PKC beta, PKC theta, Plk1, Pyk2, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, TrkB, Sí, y Zap70, incluido cualquier versión mutada de los mismo.

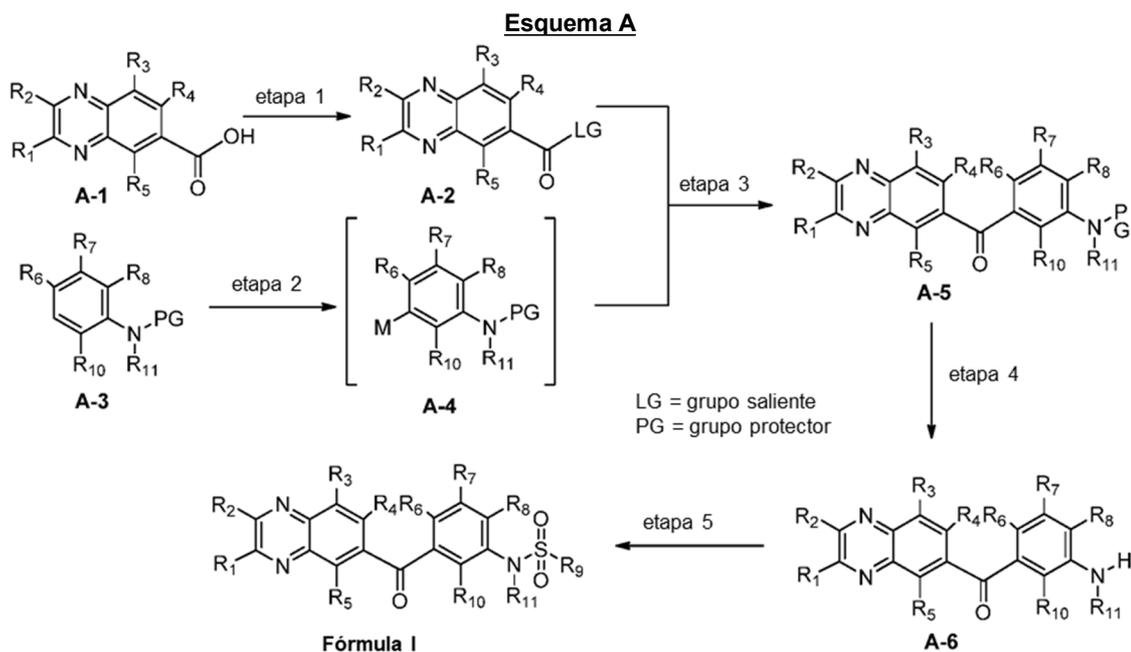
Por ejemplo, el compuesto de Fórmula I inhibe selectivamente la actividad de una o más quinasas seleccionadas del grupo que consiste en A-Raf, B-Raf, B-Raf V600E mutante, B-Raf V600E/T5291 mutante, c-Raf-1, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Lck, Lyn, Met, Pim1, Pim2, Pim3, Pyk2, Kdr, Src y Ret. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I inhibe selectivamente la actividad de una o más quinasas seleccionadas del grupo que consiste en A-Raf, B-Raf, B-Raf V600E mutante, B-Raf V600E/T5291 mutante, y c-Raf-1.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I inhibe selectivamente la actividad de B-Raf o B-Raf V600E mutante con respecto a una o más quinasas seleccionadas del grupo que consiste en ABL1, AKT1 (PKB alfa), AURKB (Aurora B), BLK, BTK, CDK1/ciclina B, CHEK1 (CHK1), CSF1R (FMS), CSNK1G2 (CK1 gamma 2), EGFR (ErbB1), FGFR1, FGR, FLT3, FRAP1 (mTOR), FYN, IGF1R, IKBKB (IKK beta), INSR, KDR (VEGFR2), KIT, LCK, LYN A, MAP2K1 (MEK1), MAP4K5 (KHS1), MAPK1 (ERK2), MAPK14 (p38 alfa), MAPKAPK2, MET (cMet), PDGFRB (PDGFR beta), PIK3CA/PIK3R1 (p110 alfa/p85 alfa)PRKCB2 (PKC beta II), PTK2B (FAK2), PTK6 (Brk), RAF1 (cRAF) Y340D Y341D, RET, RPS6KB1 (p70S6K), SRC, SRMS (Srm), e YES1. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I inhibe selectivamente la actividad de una o más quinasas seleccionadas del grupo que consiste en A-Raf, B-Raf, B-Raf V600E mutante, B-Raf V600E/T5291 mutante, y c-Raf-1 con un valor de la Cl_{50} que es $1/2$, $1/3^{er}$, $1/4^o$, $1/5^o$, $1/7^o$, $1/10^o$, $1/15^o$, $1/20^o$, $1/25^o$, $1/30^o$, $1/40^o$, $1/50^o$, $1/100^o$, $1/150^o$, $1/200^o$, $1/300^o$, $1/400^o$, $1/500^o$, $1/1000^o$, $1/2000^o$ o menos que el valor de Cl_{50} de una quinasa seleccionada del grupo que consiste en ABL1, AKT1 (PKB alfa), AURKB (Aurora B), BLK, BTK, CDK1/ciclina B, CHEK1 (CHK1), CSF1R (FMS), CSNK1G2 (CK1 gamma 2), EGFR (ErbB1), FGFR1, FGR, FLT3, FRAP1 (mTOR), FYN, IGF1R, IKBKB (IKK beta), INSR, KDR (VEGFR2), KIT, LCK, LYN A, MAP2K1 (MEK1), MAP4K5 (KHS1), MAPK1 (ERK2), MAPK14 (p38 alfa), MAPKAPK2, MET (cMet), PDGFRB (PDGFR beta), PIK3CA/PIK3R1 (p110 alfa/p85 alfa)PRKCB2 (PKC beta II), PTK2B (FAK2), PTK6 (Brk), RAF1 (cRAF) Y340D Y341D, RET, RPS6KB1 (p70S6K), SRC, SRMS (Srm), e YES1.

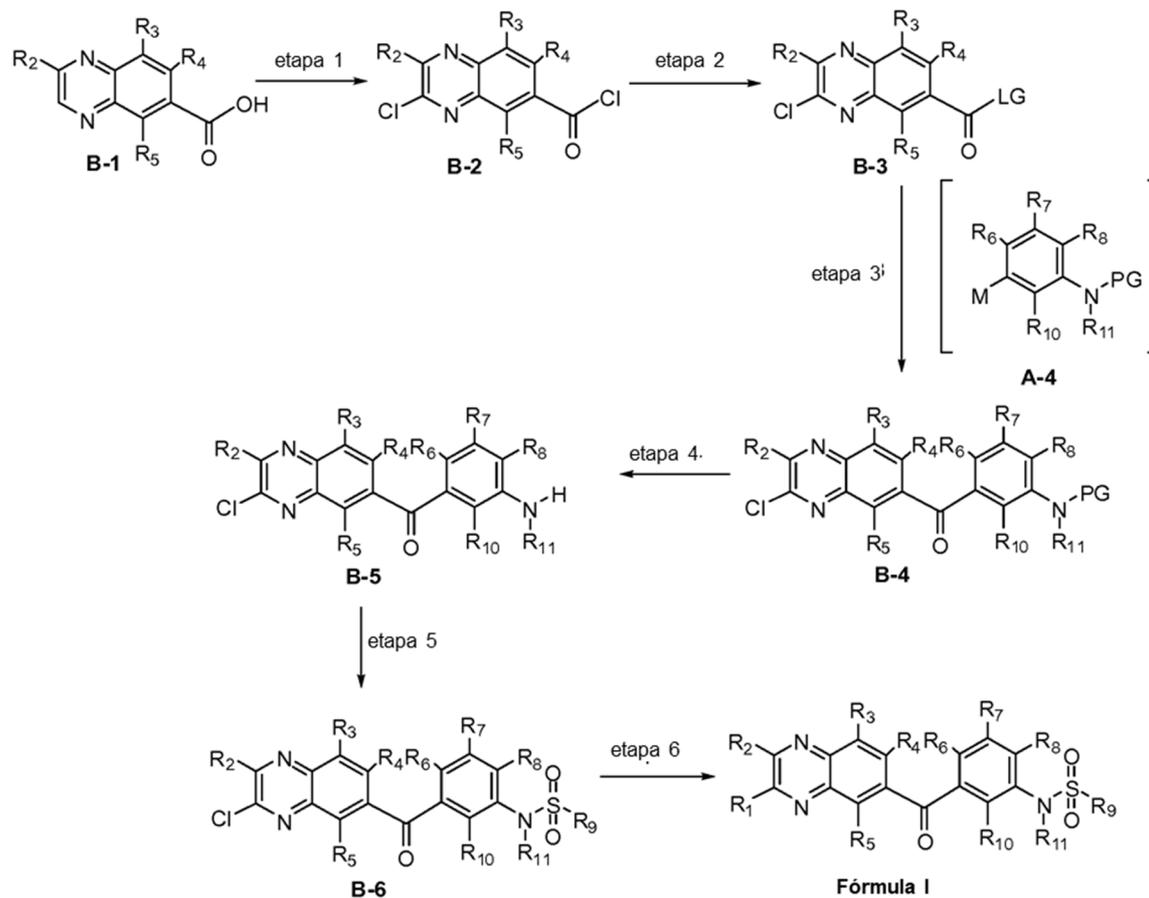
En algunas realizaciones, uno o más compuestos de Fórmula I son capaces de inhibir la proliferación celular. Por ejemplo, en algunos casos, uno o más compuestos de Fórmula I inhiben la proliferación de células tumorales o de líneas de células tumorales. Por ejemplo, dichas líneas de células expresan una quinasa que es B-raf o B-raf V600E mutante. En algunos casos, los compuestos de Fórmula I inhiben la proliferación de células A375 o SK-MEL-28 *in vitro* o en un modelo *in vivo* tal como un modelo de xenoinjerto de ratón. En algunos casos, la proliferación de células A375 o SK-MEL-28 cultivadas *in vitro* se puede inhibir con un valor de la Cl_{50} de menos de 100 nM, 75 nM, 50 nM, 25 nM, 15 nM, 10 nM, 5 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM, 0,5 nM, 0,1 nM o menos con uno o más compuestos de Fórmula I, tales como los compuestos enumerados en la Tabla 1.

B. Métodos de elaboración

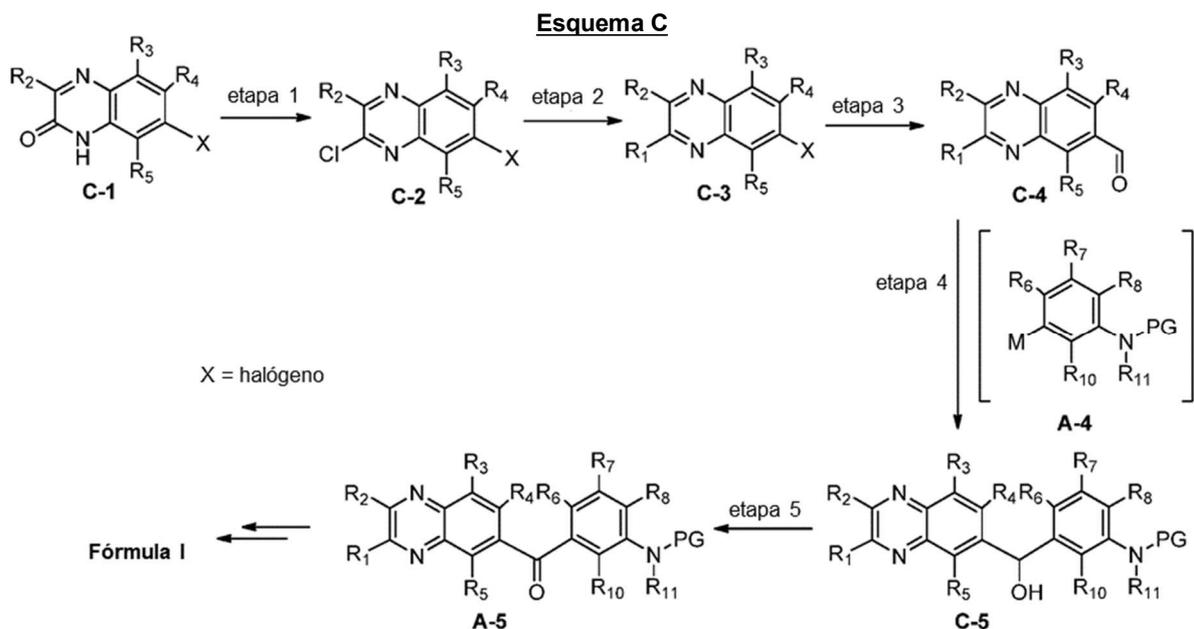
Los compuestos divulgados en este documento se pueden preparar por las rutas descritas a continuación. Los materiales utilizados en el presente documento bien están comercialmente disponibles o se pueden preparar por métodos sintéticos generalmente conocidos en la técnica. Dichos esquemas no están limitados a los compuestos relacionados o a ningún sustituyente concreto, que se utilizan con fines ilustrativos. Aunque varias etapas se han descrito y se han representado gráficamente en los Esquemas A-C, en algunos casos, las etapas se pueden realizar en un orden diferente al orden mostrado en los Esquemas A-C. Se pueden realizar diversas modificaciones en estos esquemas de reacción y se sugerirán a los expertos en la materia habiéndose referido a la descripción contenida en esta Solicitud. La numeración no corresponde necesariamente a las de las reivindicaciones u otras tablas.



- En el Esquema A, los compuestos de Fórmula I se sintetizan activando el grupo carboxilo de **A-1** para proporcionar
- 5 **A-2** con un grupo saliente unido al carbonilo. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, aunque no de forma limitativa, dimetilhidroxilamino (por ejemplo, amida de Weinreb), halógeno, alcano- o arilsulfoniloxi, o aciloxi, y similares. En una realización adicional, **A-2** es una amida de Weinreb. En un recipiente de reacción independiente, el arilo **A-3** se somete a una reacción de metalación para formar el arilo metalado **A-4**. Los reactivos adecuados para llevar a cabo la reacción de metalación incluyen, aunque no de forma limitativa, *n*-BuLi, *sec*-BuLi, *t*-BuLi, *t*-BuOK, o el complejo de *i*-PrMgCl-cloruro de litio, y similares. Los disolventes adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, tetrahidrofurano, dietiléter, petano, 1,4-dioxano, metil *t*-butil éter, y una mezcla de los mismos. De forma típica sin aislamiento, el arilo metalado **A-4** se hace reaccionar con el compuesto **A-2** para dar la diarilcetona **A-5**. La reacción se realiza generalmente a baja temperatura, por ejemplo, -20 a -100 °C. Después de retirar el grupo protector de **A-5**, el nitrógeno del anilino se sulfona par dar el compuesto diana de Fórmula I. Los ejemplos de grupo protector incluyen, aunque de
- 10
- 15 forma no limitativa, -C(=O)Ot-Bu y -C(=O)t-Bu. La desprotección puede realizarse con ácidos fuertes, tales como HCl, HBr, ácido trifluoroacético, y H₂SO₄, o bases fuertes, tales como NaOH, KOH, o CsOH.

Esquema B

- 5 En el Esquema B, el ácido carboxílico **B-1** se usa como material de partida. La cloración de **B-1** produce el cloruro de ácido **B-2**. Dependiendo de los sustituyentes en el anillo de quinoxalina, el heteroarilo se puede clorar selectivamente. Siguiendo procedimientos similares a los descritos en el Esquema A, el compuesto de carbonilo activado **B-3** se convierte en la diarilcetona **B-6**. A continuación se introduce el grupo R en condiciones de desplazamiento nucleófilo o de acoplamiento cruzado catalizado con metal de transición para dar la Fórmula I diana. Los ejemplos de nucleófilos
- 10 en condiciones de desplazamiento nucleófilo incluyen alcoholes, aminas, amidas, alquiltioles, cianuro, halógeno, y heteroarilos. En las condiciones de desplazamiento nucleófilo, se puede añadir una base fuerte para facilitar la transformación. Las bases fuertes adecuadas incluyen Cs₂CO₃, NaH, KH, t-BuOK, LiH, y CaH₂. Los disolventes adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, DMF, DMSO, DMA, y N-metil piperidona. La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura comprendida en 25-240 °C. Las reacciones de acoplamiento cruzado
- 15 catalizadas por metales de transición ilustrativas incluyen, las reacciones de acoplamiento de Negishi, Suzuki, Stille y (véase Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide, Norio Miyaura et al., Springer; 1ª edición 2002). En una realización adicional, la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con arilo, heteroarilo, o ácido alquiborónico o éster como nucleófilo, en presencia de una base, tal como Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, y un catalizador de Pd, se usa par introducir el grupo R₁. La reacción se realiza generalmente a una temperatura de 35 a 180 °C en un disolvente
- 20 adecuado tal como 1,4-dioxano, agua, tetrahidrofurano, o una mezcla de los mismos.



- En el Esquema C, la síntesis comienza con dihidroquinoxalinoquina **C-1**. La cloración de **C-1** produce el cloruro de **C-2**. El grupo R₁ se introduce en esta etapa mediante una reacción de desplazamiento o de acoplamiento cruzado como se describe en el Esquema B. El restante haluro de arilo en **C-3** se convierte en un grupo formilo mediante una reacción de formulación catalizada mediante metales de transición. Las condiciones de formulación adecuadas incluyen hacer reaccionar el sustrato en presencia de CO gas, un agente reductor, tal como trialkilsilano, una base de amina, un catalizador de Pd y un ligando a una temperatura de 40 a 160 °C. La reacción del formilo **C-4** con **A-4** da el alcohol **C-5**, que produce la diarilcetona **A-5** tras oxidación. Como se describe en el Esquema A, **A-5** se convierte en un compuesto de Fórmula I.

C. Composiciones y formulaciones farmacéuticas

- En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se formulan en composiciones farmacéuticas. En realizaciones específicas, las composiciones farmacéuticas se formulan de la forma convencional usando uno o más transportadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y adyuvantes que facilitan el procesamiento de los principios activos para conseguir preparaciones que se puedan usar de manera farmacéutica. La formulación adecuada depende de la ruta de administración escogida. Cualesquiera técnicas, transportadores y excipientes farmacéuticamente aceptables que se utilizan son adecuados para formular las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, decimonovena Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, séptima Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, y uno o más diluyentes, excipientes o transportadores farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, los compuestos descritos se administran como composiciones farmacéuticas en las que los compuestos de Fórmula I, están mezclados con otros principios activos, como en una terapia de combinación. En el presente documento se abarcan todas las combinaciones de principios activos definidos en la sección de terapias de combinación siguientes y en la totalidad de la presente divulgación. En realizaciones específicas, las composiciones farmacéuticas incluyen uno o más compuestos de Fórmula I.

Una composición farmacéutica, como se usa en el presente documento, se refiere a una mezcla de un compuesto de Fórmula I, con otros componentes químicos, tales como transportadores, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En algunas realizaciones, practicar los métodos de tratamiento o uso proporcionados en el presente documento, cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de Fórmula I, proporcionados en el presente documento se administran en una composición farmacéutica a un mamífero que tiene una enfermedad o afección a tratar. En realizaciones específicas, el mamífero es un ser humano. En determinadas realizaciones, las cantidades terapéuticamente eficaces varían dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado así como de otros factores. Los compuestos descritos en el presente documento se utilizan individualmente o junto con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

En una realización, uno o más compuestos de Fórmula I, se formulan en una solución acuosa. En realizaciones específicas, la solución acuosa se selecciona entre, solamente a modo de ejemplo, un tampón fisiológicamente compatible, tal como solución de Hank, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. En otras realizaciones, uno o más compuestos de Fórmula I, se formulan para administración transmucosal. En realizaciones específicas, las formulaciones transmucosales incluyen penetrantes que son adecuados para la barrera a permear. En otras realizaciones más en las que los compuestos descritos en el presente documento se formulan para otras inyectables parenterales, las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas o no acuosas. En realizaciones específicas, dichas soluciones incluyen tampones y/o excipientes fisiológicamente compatibles.

En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento se formulan para su administración por vía oral. Los compuestos descritos en el presente documento, incluidos los compuestos de Fórmula I, se formulan mediante la combinación de los principios activos con, por ejemplo, transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. En diversas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se formulan como formas farmacéuticas orales que incluyen, solamente a modo de ejemplo, comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, suspensiones espesas, suspensiones y similares.

En determinadas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas para uso oral se obtienen mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir sustancias auxiliares adecuadas, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluidos lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa, tales como: por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica; u otros tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. En realizaciones específicas, se añaden opcionalmente agentes disgregantes. Los agentes disgregantes incluyen, solamente a modo de ejemplo, croscarmelosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona, agar o ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio.

En una realización, las formas farmacéuticas, como grageas y comprimidos, están provistos de uno o más revestimientos adecuados. En realizaciones específicas, las soluciones concentradas de azúcar se utilizan para revestir la forma farmacéutica. Las soluciones de azúcar, contienen opcionalmente componentes adicionales, tales como, solamente a modo de ejemplo, goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel carboxipol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. También se añaden opcionalmente colorantes alimentarios y/o pigmentos a los recubrimientos con fines de identificación. Además, los colorantes alimentarios y/o pigmentos se utilizan opcionalmente para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de principio activo.

En determinadas realizaciones, las cantidades terapéuticamente eficaces de al menos uno de los compuestos descritos en el presente documento se formulan en otras formas farmacéuticas orales. Las formas farmacéuticas orales incluyen cápsulas de gelatina preparadas a presión, así como cápsulas blandas selladas fabricadas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. En realizaciones específicas, las cápsulas de gelatina preparadas a presión pueden contener los ingredientes activos mezclados con una carga tal como lactosa. Las cargas incluyen, solamente a modo de ejemplo, lactosa, aglutinantes, tales como almidones y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En otras realizaciones, las cápsulas blandas contienen uno o más principios activos disueltos o suspendidos en un líquido adecuado. Los líquidos adecuados incluyen, solamente a modo de ejemplo, uno o más aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicol líquido. Además, se añaden opcionalmente estabilizantes.

En otras realizaciones, las cantidades terapéuticamente eficaces de al menos uno de los compuestos descritos en el presente documento se formulan para administración bucal o sublingual. Las formulaciones adecuadas para administración bucal o sublingual incluyen, solamente a modo de ejemplo, comprimidos, pastillas para chupar o geles. En otras realizaciones más, los compuestos descritos en el presente documento se formulan para inyección parental, incluidas formulaciones adecuadas para la inyección en bolo o infusión continua. En realizaciones específicas, las formulaciones para inyección se presentan en formas de monodosis (por ejemplo, en ampollas) o en recipientes de dosis múltiples. Opcionalmente, se añaden conservantes a las formulaciones de inyección. En otras realizaciones más, la composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula I se formula de una manera adecuada para inyección parenteral como suspensión, solución o emulsión estéril en vehículos acuosos u oleosos. Las formulaciones para inyección parenteral contienen opcionalmente agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. En realizaciones específicas, las formulaciones farmacéuticas para su administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los principios activos en una forma hidrosoluble. En realizaciones adicionales, las suspensiones de los compuestos activos se preparan como suspensiones oleosas adecuadas para inyección. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen, solamente a modo de ejemplo, aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. En determinadas realizaciones específicas, las suspensiones acuosas para inyección contienen sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión contiene estabilizantes o agentes adecuados para aumentar la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de

soluciones muy concentradas. Como alternativa, en otras realizaciones, el principio activo está en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, *por ejemplo*, agua apirógena estéril, antes de su uso.

5 En otras realizaciones más, los compuestos de Fórmula I se administran por vía tópica. Los compuestos descritos en el presente documento se formulan en varias composiciones para su administración por vía tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, palotes con medicación, bálsamos, cremas o pomadas. Dichas composiciones farmacéuticas contienen opcionalmente solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

10 En otras realizaciones adicionales, los compuestos de Fórmula I se formulan para su administración transdérmica. En realizaciones específicas, las formulaciones transdérmicas utilizan dispositivos de administración transdérmica y parches de administración transdérmica y pueden ser emulsiones lipófilas o soluciones acuosas tamponadas, disueltas y/o dispersas en un polímero o un adhesivo. En diversas realizaciones, dichos parches se construyen para una administración continua, pulsátil o a demanda de agentes farmacéuticos. En realizaciones adicionales, la administración transdérmica de los compuestos de Fórmula I, se lleva a cabo mediante parches iontoforéticos y similares. En determinadas realizaciones, los parches transdérmicos proporcionan la administración controlada de los compuestos de Fórmula I. En realizaciones específicas, la velocidad de absorción se ralentiza usando membrana de control de la velocidad o bien atrapando el compuesto en el interior de una matriz polimérica o gel. En realizaciones alternativas, se utilizan potenciadores de la absorción para aumentar la absorción. Los potenciadores o de la absorción o transportadores incluyen disolventes farmacéuticamente aceptables absorbibles que ayudan al paso a través de la piel. Por ejemplo, en una realización, los dispositivos transdérmicos se encuentran en forma de un vendaje que comprende un elemento de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para liberar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

25 En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula I, se formulan para su administración mediante inhalación. Varias formas adecuadas para su administración por inhalación incluyen, aunque no de forma limitativa, aerosoles, nieblas o polvos. Las composiciones farmacéuticas de Fórmula I, se administran convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol en envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado (por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado). En realizaciones específicas, la dosis unitaria de un aerosol presurizado se determina proporcionando una válvula para suministrar una cantidad dosificada. En determinadas realizaciones, las cápsulas y cartuchos de, tales como, solamente a modo de ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o insufador se formulan conteniendo una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

30 En otras realizaciones más, los compuestos de Fórmula I, se formulan en composiciones rectales tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina o enemas de retención, que contiene bases para supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, PEG y similares. En las formas en supositorio de las composiciones, una cera de bajo punto de fusión tal como, aunque no de forma limitativa, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, opcionalmente junto con manteca de cacao en un primer fundido.

45 En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan de cualquier manera convencional usando uno o más transportadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y adyuvantes que facilitan el procesamiento de los principios activos para conseguir preparaciones que se puedan usar de manera farmacéutica. La formulación adecuada depende de la ruta de administración escogida. Cualesquiera técnicas, transportadores y excipientes farmacéuticamente aceptables se utilizan opcionalmente como adecuados. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, se fabrican de una forma convencional, tales como, solamente a modo de ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsionado, encapsulación, atrapamiento o compresión.

50 Las composiciones farmacéuticas incluyen al menos un transportador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de Fórmula I, descrito en el presente documento como un principio activo. El principio activo está en su forma de ácido libre o base libre, o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Además, los métodos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento incluyen el uso de *N*-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. Todos los tautómeros de los compuestos descritos en el presente documento, están incluidos en el alcance de los compuestos presentados en el presente documento. Además, los compuestos descritos en el presente documento abarcan tanto formas sin solvatar como formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en el presente documento también se consideran como divulgadas en el presente documento. Además, las composiciones farmacéuticas incluyen opcionalmente otros agentes medicinales o farmacéuticos, transportadores, adyuvantes, tales como agentes conservantes, agentes estabilizantes, mojantes o emulsionantes, promotores de soluciones, sales para regular la presión osmótica, tampones, y/u otras sustancias terapéuticamente valiosas.

65 Los métodos para la preparación de composiciones que comprenden los compuestos descritos en el presente

documento incluyen formular los compuestos con uno o más excipientes o vehículos inertes farmacéuticamente aceptables para formar un sólido, semisólido o líquido. Las composiciones sólidas incluyen, aunque no de forma limitativa, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Las composiciones líquidas incluyen soluciones en las que se disuelve un compuesto, emulsiones que comprenden un compuesto o una solución que contiene liposomas, micelas o nanopartículas que comprenden un compuesto tal como se ha divulgado en el presente documento. Las composiciones semisólidas incluyen, aunque no de forma limitativa, geles, suspensiones y cremas. La forma de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para su disolución o suspensión en un líquido antes de su uso o como emulsiones. Estas composiciones también contienen, opcionalmente, cantidades pequeñas de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH y similares.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula I, ilustrativamente toma la forma de un líquido donde los agentes están presentes en solución, en suspensión, o ambas. Normalmente cuando la composición se administra como solución o suspensión, una primera porción del agente está presente en solución y una segunda porción del agente está presente en forma de partículas, en suspensión en una matriz líquida. En algunas realizaciones, una composición líquida incluye una formulación de gel. En otras realizaciones, la composición líquida puede ser acuosa.

En determinadas realizaciones, una suspensión acuosa adecuada contiene uno o más polímeros como agentes de suspensión. Los polímeros útiles incluyen polímeros solubles en agua tales como polímeros celulósicos, por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa, y polímeros insolubles en agua tales como polímeros que contienen carboxilo reticulados. Algunas composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden un polímero mucoadhesivo, seleccionado, por ejemplo, entre carboximetilcelulosa, carbomer (polímero de ácido acrílico), poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, policarbófilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato sódico y dextrano.

Las composiciones farmacéuticas útiles también incluyen opcionalmente agentes solubilizantes para ayudar a solubilizar el compuesto de Fórmula I. La expresión "agente solubilizante" incluye por lo general agentes que dan como resultado la formación de una solución micelar o de una solución verdadera del agente. Algunos tensioactivos no iónicos aceptables, por ejemplo polisorbate 80, son útiles como agentes solubilizantes, como pueden ser los glicoles oftálmicamente aceptables, poliglicoles, por ejemplo, polietilenglicol 400, y éteres de glicol.

Además, las composiciones farmacéuticas útiles incluyen opcionalmente uno o más agentes reguladores del pH o agentes tamponadores, incluidos ácidos tales como ácidos acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato sódico, lactato de sodio y tris-hidroximetilaminometano; y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Dichos ácidos, bases y tampones se han incluido en una cantidad necesaria para mantener el pH de la composición en un intervalo aceptable.

Además, las composiciones útiles también incluyen opcionalmente una o más sales en una cantidad necesaria para llevar la osmolalidad de la composición a un intervalo aceptable. Dichas sales incluyen las que tienen cationes sodio, potasio o amonio, y los aniones cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; las sales adecuadas incluyen cloruro sódico, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.

Otras composiciones farmacéuticas útiles incluyen opcionalmente uno o más conservantes para inhibir la actividad microbiana. Los conservantes adecuados incluyen sustancias que contienen mercurio tales como merfeno y tiomersal; dióxido de cloro estabilizado; y compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.

Otras composiciones útiles adicionales incluyen uno o más tensioactivos para mejorar la estabilidad física o con otros fines. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen glicéridos de ácidos grasos polioxietilenados y aceites vegetales, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado (60); y alquil éteres y alquilfenil éteres polioxietilenado, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40.

Otras composiciones útiles adicionales incluyen uno o más antioxidantes para mejorar la estabilidad donde sea necesario. Los antioxidantes adecuados incluyen, solamente a modo de ejemplo, ácido ascórbico y metabisulfito de sodio.

En determinadas realizaciones, las composiciones en suspensión acuosa se envasan en recipientes de dosis unitaria que no se pueden volver a cerrar. Como alternativa, se utilizan recipientes de dosis múltiples que se pueden volver a cerrar, en este caso, es típico incluir un conservante en la composición.

En realizaciones alternativas, se utilizan otros sistemas de administración para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos de vehículos de administración o de vehículos útiles en el presente documento. En determinadas realizaciones, también se utilizan disolventes orgánicos tales como *N*-metilpirrolidona. En realizaciones adicionales, los compuestos descritos en el presente documento se administran usando un sistema

de liberación continua, tales como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. En el presente documento son de utilidad varios materiales de liberación sostenida. En algunas realizaciones, las cápsulas de liberación sostenida liberan los compuestos durante de unas pocas semanas a más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y de la estabilidad biológica del agente terapéutico, se utilizan estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

En determinadas realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento comprenden uno o más antioxidantes, agentes quelantes metálicos, compuestos que contienen tiol y/u otros agentes estabilizantes generales. Los ejemplos de dichos agentes estabilizantes, incluyen, aunque no de forma limitativa: (a) de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 % p/v de glicerol, (b) de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % p/v de metionina, (c) de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2 % p/v de monoioglicerol, (d) EDTA de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM, (e) de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 % p/v de ácido ascórbico, (f) de 0,003 % a aproximadamente 0,02 % p/v de polisorbato 80, (g) de 0,001 % a aproximadamente 0,05 % p/v. de polisorbato 20, (h) arginina, (i) heparina, (j) sulfato de dextrano, (k) ciclodextrinas, (l) pentosán polisulfato, y otros heparinoides, (m) cationes divalentes tales como magnesio y cinc; o (n) combinaciones de los mismos.

D. Vías de administración

Las vías adecuadas de administración incluyen, aunque no de forma limitativa, oral, intravenosa, rectal, aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transmucosal, transdérmica, vaginal, ótica, nasal, y tópica. Además, solamente a modo de ejemplo, la administración parenteral incluye inyección intramuscular, subcutánea, intravenosa, intramedular, así como inyección intratecal, intraventricular directa, intraperitoneal, intralinfática e intranasal.

En determinadas realizaciones, un compuesto tal como se describe en el presente documento se administra de una forma local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en un órgano, a menudo en una preparación de depósito o de liberación sostenida. En realizaciones específicas, las formulaciones de acción prolongada se administran mediante un implante (por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Además, en otras realizaciones, el fármaco se administra en un sistema de administración de fármacos dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con anticuerpos específicos para un órgano. En dichas realizaciones, los liposomas están dirigido hacia, y quedan capturados selectivamente, por el órgano. En otras realizaciones adicionales, el compuesto tal como se describe en el presente documento se proporciona en forma de una formulación de liberación rápida, en forma de una formulación de liberación prolongada o en forma de una formulación de liberación intermedia. En otras realizaciones adicionales, el compuesto descrito en el presente documento se administrar por vía tópica.

E. Kits/Artículos de fabricación

Para su uso en las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento, también se proporcionan kits y artículos de fabricación. En algunas realizaciones, dichos kits comprenden un transportador, envase o recipiente que está compartimentalizado para recibir uno o más recipientes tales como viales, tubos, y similares, comprendiendo cada uno del uno o más recipientes uno de los elementos independientes a utilizar en un método descrito en el presente documento. Los envases adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringas y tubos de ensayo. Los recipientes están formados a partir de diversos materiales tales como vidrio o plástico.

Los artículos de fabricación proporcionados en el presente documento contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para su uso en el envasado de productos farmacéuticos. incluyen los encontrados en, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos números 5.323.907, 5.052.558 y 5.033.252. Los ejemplos de materiales de envasado de productos farmacéuticos incluyen, aunque no de forma limitativa, envases blíster, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, frascos, y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y modo de administración y tratamiento previsto. Por ejemplo, el uno o varios recipientes incluyen uno o más compuestos descritos en el presente documento, opcionalmente en una composición o junto con otro agente como se divulga en el presente documento. El uno o más envases tienen opcionalmente un puerto de acceso estéril (por ejemplo el recipiente es una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón que se puede perforar mediante una aguja de inyección hipodérmica). Dichos kits opcionalmente comprenden un compuesto con una descripción o etiqueta de identificación o instrucciones relativas a su uso en los métodos descritos en el presente documento.

Por ejemplo, un kit incluye normalmente uno o más recipientes adicionales, cada uno con uno o más materiales diferentes (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada, y/o dispositivos) deseables desde un punto de vista comercial y del usuario para el uso de un compuesto descrito en el presente documento. Los ejemplos no limitativos de dichos materiales incluyen, aunque no de forma limitativa, tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; transportador, envase, recipiente, vial y/o etiquetas para tubos que listan el contenido, el tubo y/o instrucciones para el uso, y prospectos con las instrucciones de uso. Se incluirá de forma típica un conjunto de instrucciones. Una etiqueta está opcionalmente sobre o asociado con el recipiente. Por ejemplo, una etiqueta está sobre el recipiente cuando las letras, los números y otros caracteres que conforman la etiqueta están unidos, moldeados o grabados en el propio recipiente, una etiqueta está asociada con un recipiente cuando está presente dentro de un receptáculo o transportador

que también contiene el recipiente, por ejemplo, como prospecto. Además, se usa una etiqueta para indicar que el contenido se debe usar en una aplicación terapéutica específica. Además, la etiqueta indica directrices de uso del contenido, tal como en los métodos descritos en el presente documento. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se presentan en un envase o dispositivo dispensador que contiene una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento. El envase contiene, por ejemplo, una lámina de metal o de plástico, tal como un envase de tipo blíster. O bien, el envase o dispositivo dispensador va acompañado de instrucciones de administración. O bien, el envase o dispensador va acompañado de una nota asociada con el recipiente en la forma indicada por una entidad gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, nota que refleja la aprobación gubernamental de la forma del fármaco para la administración a seres humanos o veterinaria. Dicha nota, por ejemplo, es el etiquetado homologado por la U.S. Food and Drug Administration para fármacos de prescripción médica o el prospecto del producto homologado. En algunas realizaciones, las composiciones que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento formulado en un transportador farmacéutico compatible se preparan, se introducen en un recipiente apropiado y se marcan para el tratamiento de una afección indicada.

F. Métodos de uso

Las entidades químicas descritas en el presente documento son de utilidad para el tratamiento, o en la preparación de un medicamento para el tratamiento de diferentes trastornos. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I son útiles como inhibidores de proteína quinasas. En algunas realizaciones, las entidades químicas descritas en el presente documento son inhibidores de una o más quinasas. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I son inhibidores de A-Raf, B-Raf, C-Raf y de mutantes de dichas quinasas, incluido B-Raf V600E mutante. Por lo tanto, sin desear quedar ligado a ninguna teoría en particular, los compuestos de Fórmula I son particularmente útiles para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, dolencia, o trastorno, donde la activación de una o más quinasas, tales como quinasas Raf, que está implicada en la enfermedad, afección o trastorno. Cuando la activación de las quinasas Raf está implicada en una enfermedad, dolencia o trastorno en particular, la enfermedad, dolencia o trastorno también se puede denominar como "enfermedad mediada por Raf" o síntoma de la enfermedad. En consecuencia, en otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, enfermedad o trastorno donde la activación de una o más quinasas Raf está implicada en la patología.

La inhibición de quinasas Raf se pueden estudiar *in vitro*, *in vivo* o en una línea de células. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de cualquier actividad de fosforilación o actividad ATPasa de la quinasa Raf activada. Ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a la quinasa Raf. La unión del inhibidor puede medirse mediante radiomarcado del inhibidor antes de la unión, aislamiento del complejo inhibidor, y determinación de la cantidad del compuesto radiomarcado. Como alternativa, la unión del inhibidor se puede determinar realizando un experimento de competición donde los inhibidores nuevos se incuban con la quinasa Raf unida a radioligandos conocidos.

Las entidades químicas descritas en el presente documento se pueden preparar en una forma sustancialmente pura, normalmente por métodos cromatográficos convencionales, antes de su formulación en una forma farmacéuticamente aceptable.

Las entidades químicas descritas en el presente documento se pueden usar para tratar varios cánceres. Los cánceres que se pueden prevenir y/o tratar mediante las entidades químicas, composiciones, y métodos descritos en el presente documento incluyen, aunque no de forma limitativa, sarcomas y carcinomas humanos, por ejemplo carcinomas, por ejemplo, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, condroma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rhabdomiosarcoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemias, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica aguda (mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica y eritroleucemia); leucemia crónica (leucemia mielocítica crónica (granulocítica) y leucemia linfocítica crónica); y policitemia vera, linfoma (enfermedad de Hodgkin y enfermedad no de Hodgkin), mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, y enfermedad de la cadena pesada.

En algunas realizaciones, las entidades químicas descritas en el presente documento se utilizan para el tratamiento de cánceres del

- i. sistema digestivo, incluidos, aunque no de forma limitativa, de esófago, estómago, intestino delgado, colon (incluyendo colorectal), hepático y conducto biliar intrahepático, vesícula biliar y otros órganos biliares, páncreas, y otros órganos digestivos;

- ii. sistema respiratorio, incluido de forma no limitativa, laringe, pulmones y bronquios, y otros órganos respiratorios;
- iii. piel;
- iv. tiroides;
- v. mama;
- 5 vi. sistema genital, incluido de forma no limitativa, cuello uterino, ovario y próstata;
- vii. sistema urinario, incluido de forma no limitativa, vejiga urinaria y riñón y pelvis renal; y
- viii. cavidad oral y faringe, incluido de forma no limitativa, lengua, boca, faringe, y otra cavidad oral.

10 En algunas realizaciones, las entidades químicas descritas en el presente documento se utilizan para el tratamiento de cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de tiroides, cáncer de mama, cáncer de ovario y cáncer oral.

15 Las entidades químicas descritas en el presente documento también se pueden usar junto con otros agentes terapéuticos bien conocidos que se seleccionan por su utilidad particular contra la dolencia que se va a tratar. Por ejemplo, las entidades químicas descritas en el presente documento se pueden usar junto con al menos un agente antineoplásico y/o citotóxico adicional. Además, las entidades químicas descritas en el presente documento también se pueden usar junto con otros inhibidores o partes de la ruta de señalización que une los receptores de del factor de crecimiento de la superficie celular con señales nucleares que inician la proliferación celular.

20 Dichos agentes antineoplásicos y/o citotóxicos conocidos que se pueden usar junto con las entidades químicas descritas en el presente documento incluyen:

- (i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usa en oncología médica, tal como agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5 fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxiaurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de la poloquinasa); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);
- (ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa, tal como finasterida;
- (iii) agentes anti-invasión [por ejemplo, inhibidores de la familia c-Src quinasa tales como 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; solicitud de patente internacional WO 01/94341), N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[6-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ylamino]tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 66586661) y bosutinib (SK1-606), e inhibidores de la metaloproteínasa tales como marimastat, inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno de urocina o anticuerpos contra heparanasa];
- (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo, dichos inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento y anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo contra erbB 1 cetuximab [Erbix, C225] y cualquier anticuerpo del factor de crecimiento o receptor del factor de crecimiento descrito por Stem et al. Critical reviews in oncology/hematology, 2005, Vol. 54, pp 11-29); dichos inhibidores también incluyen inhibidores de la tirosina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la tirosina quinasa de la familia EGFR N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de la tirosina quinasa erbB2 tales como lapatinib); inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos; inhibidores de la familia del factor de crecimiento de insulina; los inhibidores de la familia de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas tales como imatinib y/o nilotinib (AMN107); inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo, inhibidores de señalización de Ras/Raf, tales como inhibidores de farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (RI15777) y lonafarnib (SCH66336)), inhibidores de la señalización celular a través de MEK y/o quinasas AKT, inhibidores de c-kit, inhibidores de cinasa abl, inhibidores de P13 cinasa, inhibidores de Plt3 cinasa, inhibidores de CSF-1R quinasa, inhibidores de cinasa del receptor de IGF (factor de crecimiento de tipo insulina); inhibidores de la aurora cinasa (por ejemplo, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de la cinasa dependientes de ciclina, tales como inhibidores de CDK2 y/o CDK4;
- (v) agentes antiangiogénicos, tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo contra el factor de crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab (Avastin™) y, por ejemplo, un inhibidor del receptor VEGF de la tirosina quinasa taltales como vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) y 4{4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 del documento WO 00/47212), compuestos

tales como los divulgados en las solicitudes de patente internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y compuestos que funcionan mediante otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función $av\sim 3$ y angiostatina));

(vi) agentes dañinos vasculares tales como Combretastatina A4 y compuestos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) un antagonista del receptor de la endotelina, por ejemplo zibotentan (ZD4054) o atrasentan;

(viii) terapias de sentido contrario, por ejemplo, las que se dirigen a las dianas enumeradas anteriormente, tal como ISIS 2503, un anticuerpo dirigido contra ras de sentido contrario;

(viii) enfoques de terapia génica, incluyendo, por ejemplo, enfoques para sustituir genes anómalos tales como p53 anómalo o BRCA1 o BRCA2 anómalos, enfoques de GDEPT (un tratamiento con un profármaco de enzima dirigido a gen) tales como las que utilizan la citoxina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y enfoques para aumentar la tolerancia del sujeto a la quimioterapia o radioterapia, tal como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

(x) enfoques de inmunoterapia, incluidos, por ejemplo, enfoques ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del sujeto, tales como la transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o el factor de estimulación de colonias de granulocitos-macrófagos, soluciones para disminuir la energía de los linfocitos T, las estrategias que utilizan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, enfoques que utilizan líneas de células tumorales transfectadas con citoquinas y enfoques que utilizan anticuerpos antiidiotípicos.

En determinadas realizaciones, la al menos una entidad química se administra junto con uno o más agentes seleccionados entre paclitaxel, bortezomib, dacarbazina, gemcitabina, trastuzumab, bevacizumab, capecitabina, docetaxel, erlotinib, inhibidores de la aromatasa, tal como AROMASIN™ (exemestano), e inhibidores del receptor de estrógenos, ta como FASLODEX™ (fulvestrant).

Las siguientes expresiones relativas a la administración a un sujeto se pueden referir a la presente invención en la medida que el compuesto de la invención se reivindica para **su uso** en un método de tratamiento (en el que la etapa de administración analizada puede formar parte de dicho método de tratamiento).

Cuando se administra una entidad química descrita en el presente documento a un sujeto humano, la dosis diaria normalmente se determinará por prescripción médica, variando normalmente la dosis de acuerdo con la edad, el peso y la respuesta del sujeto individual, así como de la gravedad de los síntomas del sujeto.

En una aplicación ilustrativa, una cantidad adecuada de la al menos una entidad química se administra a un mamífero que se somete a tratamiento para el cáncer, por ejemplo, cáncer de mama. La administración se produce normalmente en una cantidad comprendida de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día (administrado en una sola dosis o en dosis divididas), tal como al menos aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal al día. Una dosis terapéutico particular puede incluir, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg de la entidad química, tal como incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg. La cantidad de la al menos una entidad química en una dosis unitaria de la preparación se puede variar o ajustarse de aproximadamente 0,1 mg a 1000 mg, tal como de aproximadamente 1 mg a 300 mg, por ejemplo 10 mg a 200 mg, de acuerdo con la aplicación particular. La cantidad administrada variará dependiendo del valor de la CI_{50} concreto de la al menos una entidad química usada y el criterio del médico que atiende el paciente teniendo en cuenta factores tales como el estado de salud, peso, y edad. En aplicaciones combinadas, en la que la al menos una entidad química descrita en el presente documento no es el único principio activo, puede ser posible administrar cantidades menores de la al menos una entidad química y seguir teniendo efecto terapéutico o profiláctico.

En algunas realizaciones, la preparación farmacéutica está en una forma farmacéutica unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente, por ejemplo, una cantidad eficaz para conseguir el fin deseado.

La dosis real utilizada puede variar dependiendo de los requisitos del sujeto y de la gravedad de la dolencia que se está tratando. La determinación de la dosificación adecuada para una situación concreta está comprendida en los conocimientos del experto en la materia. En general, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas por debajo de la dosis óptima de la al menos una entidad química. Después de ello, la dosis se aumenta en pequeñas cantidades hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias dadas. Por comodidad, la dosificación total diaria se puede dividir y administrar en porciones durante el día si se desea.

La cantidad y frecuencia de administración de la al menos una entidad química descrita en el presente documento, y si es aplicable, otros agentes quimioterapéuticos, y/o radioterapia, se regularán de acuerdo con criterio del médico a cargo del paciente (especialista) teniendo en cuenta factores tales como la edad, el estado y el tamaño del sujeto así como la gravedad de los enfermedad que se esté tratando.

El agente quimioterapéutico y/o la radioterapia se pueden administrar de acuerdo con protocolos terapéuticos bien conocidos en la técnica. Será evidente para los expertos en la técnica que la administración del agente quimioterapéutico y/o la radioterapia puede variar en función de la enfermedad que se esté tratando y los efectos

5 conocidos de agente quimioterapéutico y/o la radioterapia sobre dicha enfermedad. Además, de acuerdo con los conocimientos del clínico experto, los protocolos terapéuticos (por ejemplo, cantidades de las dosis y tiempos de administración) se pueden modificar a la luz de los efectos observados de los agentes terapéuticos administrados (es decir, el agente antineoplásico o la radiación) sobre el sujeto, y a la luz de las respuestas observadas de la enfermedad a los agentes terapéuticos administrados.

10 Además, en general, la al menos una entidad química descrita en el presente documento no tiene que administrarse en la misma composición farmacéutica como agente quimioterapéutico, y debido a diferencias en sus características físicas y químicas, se puede administrar por una vía diferente. Por ejemplo, las entidades/composiciones químicas se pueden administrar por vía oral para generar y mantener buenos niveles en sangre de las mismas, mientras que el agente quimioterapéutico se puede administrar por vía intravenosa. La determinación del modo de administración y la recomendación de la administración, cuando sea posible, en la misma composición farmacéutica, está comprendida en el conocimiento del clínico experto. La administración inicial se puede realizar de acuerdo con protocolos establecidos conocidos en la técnica. y después, dependiendo de los efectos observados, la dosis, modos de administración y tiempos de administración se pueden administrar por el clínico experto.

15 La elección particular de una entidad química (y donde sea adecuado, del agente quimioterapéutico y/o radiación) dependerá del diagnóstico de los médicos que atiendan al paciente y de su criterio sobre el estado del sujeto y el protocolo de tratamiento adecuado.

20 Las entidades químicas descritas en el presente documento (y donde sea adecuado, del agente quimioterapéutico y/o radiación) se pueden administrar concurrentemente (por ejemplo, simultáneamente, prácticamente simultáneamente o en el mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad proliferativa, el estado del sujeto, y la selección real del agente quimioterapéutico y/o radiación para administrarse conjuntamente (es decir, dentro de un único protocolo de tratamiento) con la entidad/composición química.

25 En aplicaciones y usos combinados, la entidad/composición química y el agente quimioterapéutico y/o radiación no tienen que administrarse simultáneamente o prácticamente simultáneamente, y el orden de administración inicial de la entidad/composición química, y el agente quimioterapéutico y/o radiación, pueden no tener importancia. Por lo tanto, la al menos una entidad química descrita en el presente documento se puede administrar en primer lugar seguido de la administración del agente quimioterapéutico y/o radiación; o bien el agente quimioterapéutico y/o radiación se pueden administrar en primer lugar seguido de la administración de la al menos una entidad química descrita en el presente documento. Esta administración alternativa se puede repetir durante un único protocolo de tratamiento. La determinación del orden de administración, y el número de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento, está bien comprendido en el conocimiento del médico experto después de evaluar la enfermedad que se está tratando y el estado del sujeto. Por ejemplo, el agente quimioterapéutico y/o radiación se pueden administrar en primer lugar, y a continuación, el tratamiento puede continuar con la administración de la al menos una entidad química descrita en el presente documento, lo que se determine más ventajoso, mediante la administración del agente quimioterapéutico y/o radiación, y así hasta que se complete el protocolo de tratamiento.

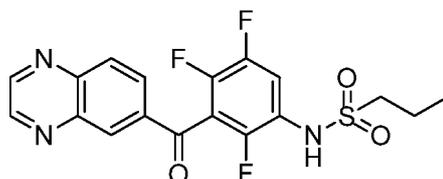
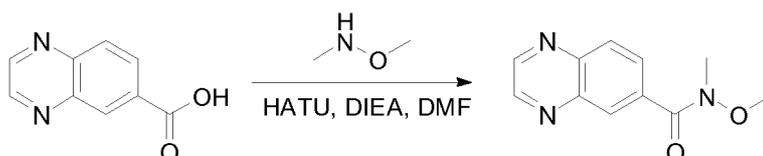
30 Por lo tanto, de acuerdo con la experiencia y el conocimiento, el médico a cargo del paciente puede modificar cada protocolo para la administración de una entidad/composición química para el tratamiento de acuerdo con las necesidades individuales del sujeto, a medida que el tratamiento avanza.

35 El médico a cargo del paciente, al determinar si el tratamiento es eficaz a la dosis administrada, considerará el bienestar general del sujeto así como signos más definidos tales como el alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad, inhibición del crecimiento tumoral, acortamiento real del tumor, o inhibición de la metástasis. El tamaño del tumor se puede medir por métodos convencionales tales como estudios radiológicos, por ejemplo, TAC o IRM, y las mediciones sucesivas se pueden utilizar para determinar si el crecimiento del tumor se ha retrasado o incluso se ha revertido. El alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad, tal como dolor, y la mejora en el estado general, también se pueden utilizar para ayudar a juzgar la eficacia del tratamiento.

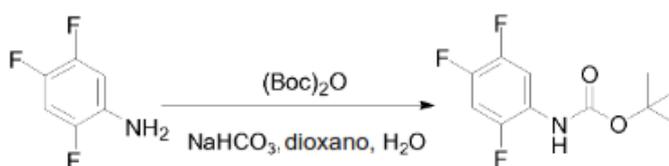
Ejemplos

40 Los siguientes ejemplos sirven para describir más completamente la forma de utilizar la invención. Estos ejemplos se presentan con fines ilustrativos y no deben servir para limitar el alcance de la invención. La invención debe considerarse con referencia a las reivindicaciones.

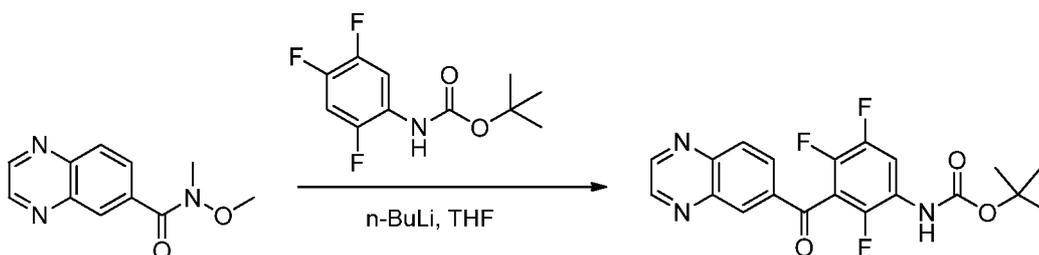
45 Al llevar a cabo los procedimientos de los métodos descritos en el presente documento, debe entenderse, por supuesto, que la referencia concreta a tampones, medios, reactivos, células, condiciones de cultivo y similares, no pretende ser una limitación, sino que se debe leer para incluir todos los materiales relacionados que reconocería un experto en la técnica como de interés o valor para el contexto particular en que se ha presentado dicha discusión. Por ejemplo, frecuentemente es posible sustituir un sistema tampón o medio de cultivo por otro y conseguir resultados similares, incluso idénticos. Los expertos en la materia tendrán el conocimiento suficiente de dichos sistemas y metodologías para ser capaz, sin excesiva experimentación, de realizar dichas sustituciones que servirán óptimamente a sus fines usando los métodos y procedimientos divulgados en el presente documento.

Ejemplo 1: Preparación de N-(2,4,5-trifluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida5 *N*-(2,4,5-trifluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

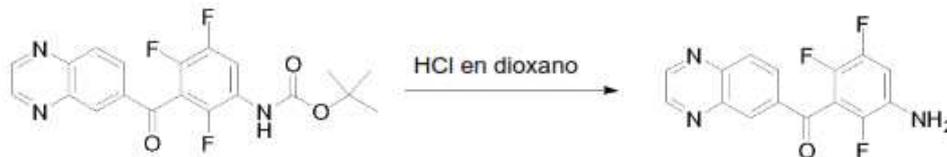
10 A una solución de ácido quinoxalina-6-carboxílico (5,1 g, 29,3 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (100 ml) se añadieron HATU (13,3 g, 35 mmol, 1,2 equiv.), DIEA (20 ml, 117,2 mmol, 4,0 equiv.) y sal de clorhidrato de O,N-dimetil-hidroxilamina (3,38 g, 35 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante una noche, después el disolvente se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EP/AE = 2/1, v/v) para proporcionar N-metoxi-N-metilquinoxalina-6-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo (5,1 g, 80 %).



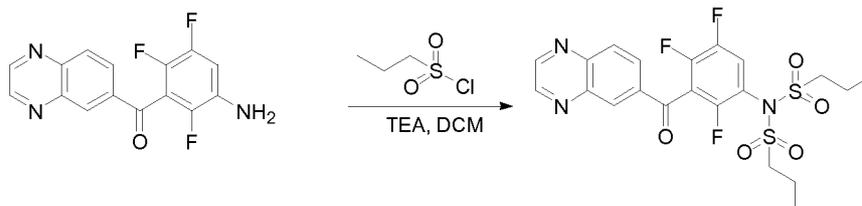
15 A una solución de 2,4,5-trifluoroanilina (25 g, 0,17 mol, 1 equiv.) en dioxano (150 ml) y H₂O (150 ml) se añadió NaHCO₃ (57 g, 0,68 mmol, 4 equiv.) y (Boc)₂O (74 g, 0,34 mol, 2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche, después el disolvente se evaporó. La fase acuosa se extrajo con EA (100 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (PE) para proporcionar (2,4,5-trifluorofenil)carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco (15 g, 35,7 %).



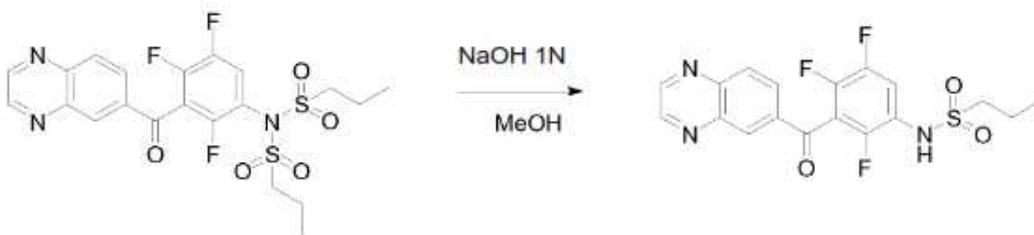
25 A una solución de (2,4,5-trifluorofenil)carbamato de *tert*-butilo (2,72 g, 11 mmol, 1,1 equiv.) en THF (150 ml) se enfrió a -78 °C se añadió n-BuLi (9,17 ml, 22 mmol, 2,2 equiv.) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min, a continuación una solución de N-metoxi-N-metilquinoxalina-6-carboxamida (2,17 g, 10 mmol, 1,0 equiv.) en THF (50 ml) se añadió gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h, después se inactivó rápidamente mediante la adición de una solución de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con EA (100 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EP/AE=4/1, v/v) para proporcionar (2,4,5-trifluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)carbamato de *tert*-butilo en forma de una espuma de color amarillo (600 mg, 14,9 %)



Una solución de (2,4,5-trifluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 1 mmol, 1 equiv.) en HCl/dioxano (50 ml) 6 N se agitó a ta durante 3 h. El disolvente se evaporó, y el residuo resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

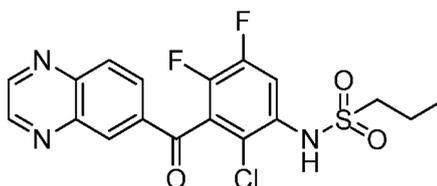


A una solución de (3-amino-2,5,6-trifluorofenil)(quinoxalina-6-il)metanona (300 mg, 1 mmol, 1 equiv.) en DCM (30 ml) se añadió TEA (1,0 g mg, 10 mmol, 10 equiv.), seguido por cloruro de propano-1-sulfonilo (713 mg, 5 mmol, 5 equiv.). Después de la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h, la mezcla se lavó con agua y se extrajo con DCM (20 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EP/AE=2/1, v/v) para proporcionar N-(propilsulfonil)-N-(2,4,5-trifluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida (170 mg, 33,0 %).



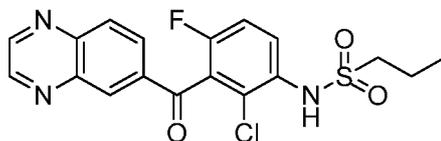
A una solución de N-(propilsulfonil)-N-(2,4,5-trifluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida (60 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.) en MeOH (5 ml) se añadió NaOH (1N, 0,24 ml, 0,24 mmol, 2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h, después se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EP/AE=1/1, v/v) para proporcionar N-(2,4,5-trifluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida (31,2 mg, 63,7 %). EMBR (M-H⁺) m/z calculado 408,4, encontrado 408,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,95-8,99 (dd, 2 H), 8,45 (s, 1 H), 8,38-8,41 (dd, 1 H), 8,27-8,29 (d, 1 H), 7,70-7,77 (m, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 3,13-3,17 (m, 2 H), 1,87-1,93 (m, 2 H), 1,06-1,10 (s, 3 H).

Ejemplo 2: Preparación de N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida



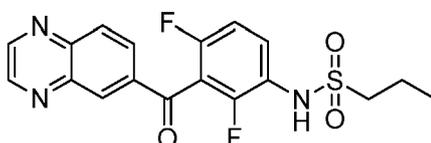
N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(2,4,5-trifluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M+H⁺) m/z calculado 426,0, encontrado 426,0. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,95-8,99 (dd, 2 H), 8,39-8,43 (m, 2 H), 8,29-8,31 (m, 1H), 7,79-7,84 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 3,14-3,18 (m, 2 H), 1,89-1,95 (m, 2 H), 1,08-1,12 (t, 3 H).

Ejemplo 3: Preparación de N-(2-cloro-4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

5 *N*-(2-cloro-4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

10 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(2,4,5-trifluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M+H⁺) m/z calculado 408,1, encontrado 408,0. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,93-8,98 (dd, 2 H), 8,38-8,43 (m, 2 H), 8,27-8,29 (d, 1H), 7,86-7,90 (m, 1H), 7,20-7,27 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,110-3,14 (m, 2 H), 1,87-1,93 (m, 2 H), 1,02-1,10 (s, 3 H).

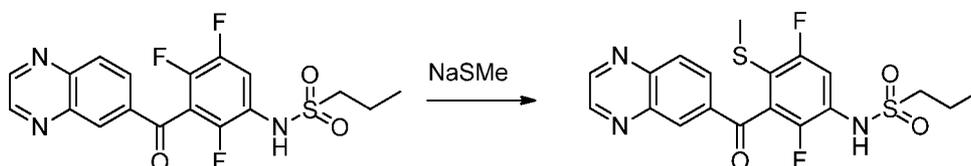
Ejemplo 4: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

15 *N*-(2,4-difluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

20 N-(2,4-difluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(2,4,5-trifluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M-H⁺) m/z calculado 390,1, encontrado 389,8. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,93-8,98 (dd, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,38-8,41 (m, 1H), 8,25-8,28 (m, 1H), 7,79-7,82 (m, 1H), 7,07-7,11 (t, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,10-3,14 (m, 2H), 1,87-1,92 (m, 2H), 1,04-1,08 (t, 3H).

Ejemplo 5: Preparación de N-(2,5-difluoro-4-(metiltio)-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

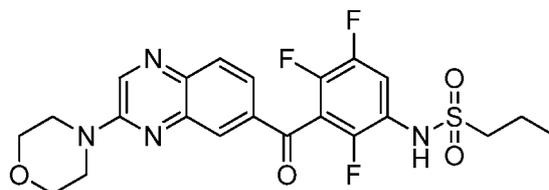
30 *N*-(2,5-difluoro-4-(metiltio)-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida



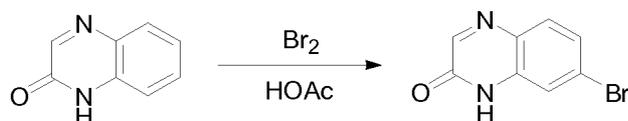
35 A una solución de N-(2,4,5-trifluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida (40 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.) en THF (10 ml) se añadió NaSCH₃ (28,4 mg, 0,4 mmol, 4,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche, después se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EP/AE=1/1, v/v) para proporcionar N-(2,5-difluoro-4-(metiltio)-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida (12,1 mg, 27,7 %). EMBR (M-H⁺) m/z calculado 436,1, encontrado 436,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,92-8,97 (dd, 2 H), 8,26-8,42 (m, 3 H), 8,17-8,26 (m, 2 H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,18-3,22 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 1,87-1,96 (m, 2 H), 1,07-1,11 (t, 3 H).

40

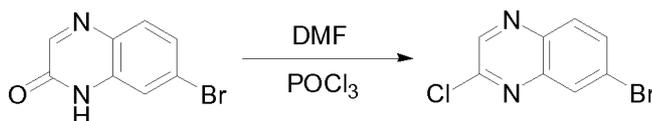
Ejemplo 6: Preparación de N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida



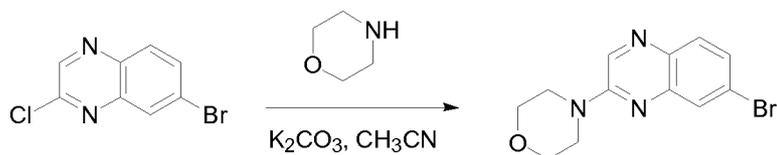
5 CC(S(=O)(=O)Nc1cc(F)c(F)c(C(=O)c2nc3c(ncn3C4CCOCC4)c2)F)c1
N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida



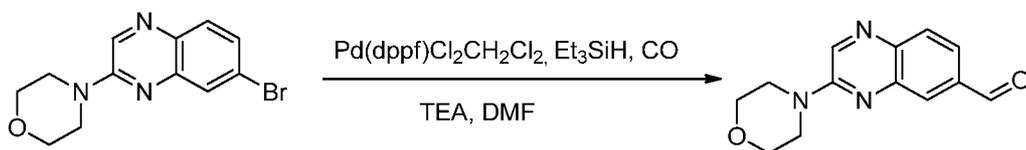
10 A una solución de quinoxalin-2(1H)-ona (54,64 g, 374 mmol, 1,0 equiv.) en HOAc (1000 ml) se añadió una solución de Br₂ (19,18 ml, 374 mmol, 1,0 equiv.) en HOAc (200 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a ta durante 12 h, después se vertió en agua-hielo. El precipitado se recogió por filtración y se secó para proporcionar 7-bromoquinoxalin-2(1H)-ona en forma de un sólido de color crema (74 g, 88 %).



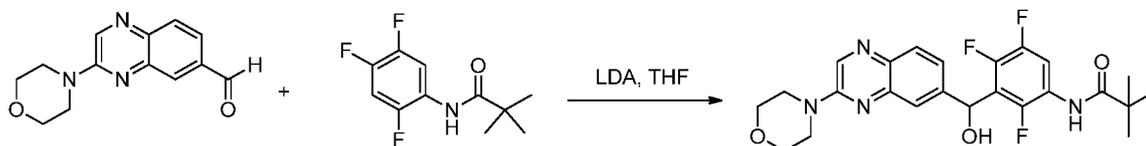
15 A una suspensión de 7-bromoquinoxalin-2(1H)-ona (224 g, 1 mol, 1,0 equiv.) en POCl₃ (1000 ml) se añadió DMF (3,65 g, 0,05 mol, 0,05 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 2 h, después se enfrió a ta y se vertió lentamente en hielo-agua con agitación vigorosa. El precipitado se recogió por filtración y se secó para proporcionar 7-bromo-2-cloroquinoxalina en forma de un sólido de color pardo (180 g, 75 %).



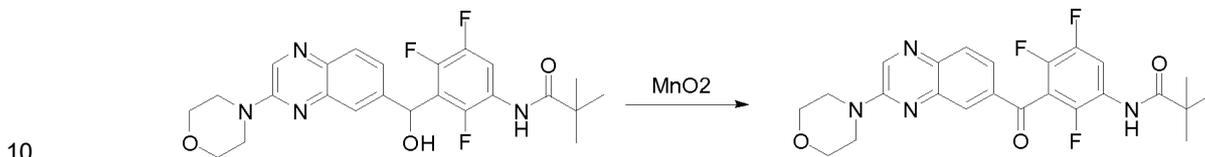
25 A una solución de 7-bromo-2-cloroquinoxalina (50 g, 0,2 mol, 1,0 equiv.) en CH₃CN (200 ml) se añadieron morfolina (89 g, 1,02 mol, 5,0 equiv.) y K₂CO₃ (85 g, 0,61 mol, 3,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 2 h, después se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se recrystalizó en EA para proporcionar 4-(7-bromoquinoxalin-2-il)morfolina (59 g, 98,3 %).



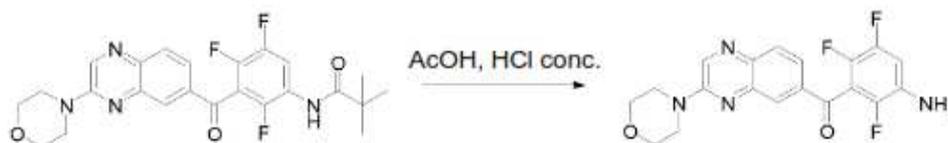
30 A una solución de 4-(7-bromoquinoxalin-2-il)morfolina (59 g, 0,2 mol, 1,0 equiv.) en DMF (500 ml) se añadió TEA (139 ml, 1,0 mol, 5,0 equiv.), Et₃SiH (127 ml, 0,8 mol, 4,0 equiv.) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (8,16 g, 0,01 mol, 0,05 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 12h en un autoclave bajo atmósfera de CO (1 MPa), después se enfrió y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EA/PE=1/1) para proporcionar 3-morfolinoquinoxalina-6-carbaldehído en forma de un sólido de color amarillo (40 g, 82,3 %).



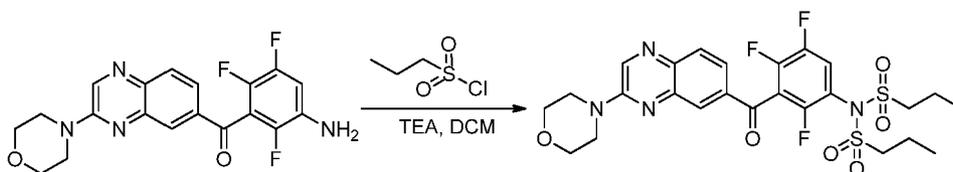
5 A una solución de N-(2,4,5-trifluorofenil)pivalamida (550 mg, 2,4 mmol, 1,2 equiv.) en THF (30 ml) enfriada a -78 °C se añadió LDA (4.1 ml, 4,8 mmol, 2,4 equiv.) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h, a continuación se añadió una solución de 3-morfolinoquinoxalina-6-carbaldehído (486 mg, 2,0 mol, 1,0 equiv.) en THF (20 ml) se añadió gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h, después se inactivó rápidamente mediante la adición de una solución de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con EA (20 ml X 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/DCM=1/50, v/v) para proporcionar N-(2,4,5-trifluoro-3-(hidroxi(3-morfolinoquinoxalin-6-il)metil)fenil)pivalamida (620 mg, 65,2 %).



15 La solución de N-(2,4,5-trifluoro-3-(hidroxi(3-morfolinoquinoxalin-6-il)metil)fenil)pivalamida (620 mg, 1,3 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (10 ml) se añadió MnO₂ (358 mg, 6,5 mmol, 5,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante una noche, después se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EP/AE=1/2,v/v) para proporcionar N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)pivalamida (560 mg, 90 %).

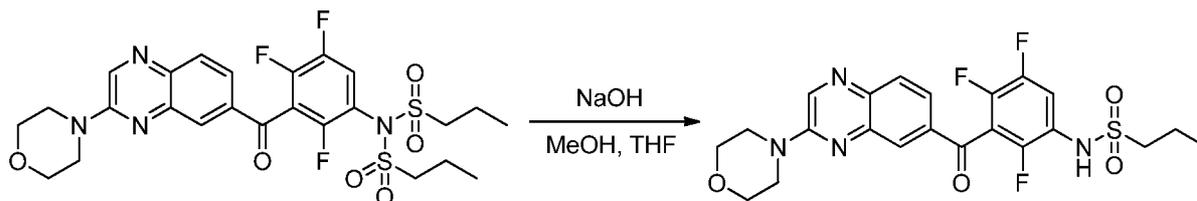


20 A una solución de N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)pivalamida (560 mg, 1,2 mmol, 1,0 equiv.) en HOAc (10 ml) se añadió conc. HCl (50 ml). La mezcla se agitó a 110 °C durante 4 h, después se vertió sobre hielo. La mezcla se ajustó a pH 10 mediante la adición de una solución de NaOH 1 N, después se extrajo con DCM (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EP/AE=1/4,v/v) para proporcionar (3-amino-2,5,6-trifluorofenil)(3-morfolinoquinoxalin-6-il)metanona en forma de un sólido de color pardo (410 mg, rendimiento del 88 %).



30 A una solución de (3-amino-2,5,6-trifluorofenil)(3-morfolinoquinoxalin-6-il)metanona (40 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (10 ml) se añadió TEA (101 mg, 1 mol, 10 equiv.) y cloruro de propano-1-sulfonilo (0,5 ml, 0,5 mmol, 5,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h, después se lavó con agua y se extrajo con DCM (10 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EP/AE=2/1, v/v) para proporcionar N-(propilsulfonil)-N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida (41 mg, 62,2 %).

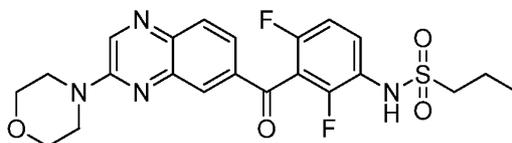
35



40 A una solución de N-(propilsulfonil)-N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida (41 mg, 0,068 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH/THF (10 ml/10 ml) se añadió NaOH 1 N (0,15 mmol, 2,2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h, después se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EP/AE=1/1,v/v) para proporcionar N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida (23 mg, 68,9 %). EMBR (M+H⁺) m/z calculado 495,1, encontrado 495,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,67 (s, 1H), 7,98-8,03 (m, 3 H), 7,66-7,73 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,78-3,88 (m, 8H), 3,12-3,16 (t,

2 H), 1,87-1,92 (c, 2 H), 1,05-1,09 (t, 3 H).

Ejemplo 7: Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

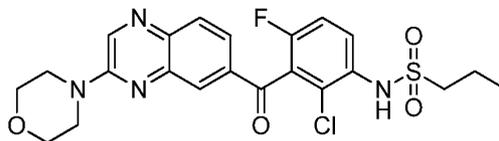


5

N-(2,4-difluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

10 N-(2,4-difluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M+H⁺) m/z calculado 477,1, encontrado 477,0. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,85 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,03-8,01 (d, 1H), 7,71-7,65 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 3,77-3,76 (m, 4 H), 3,73-3,72 (m, 4 H), 3,16-3,12 (m, 2 H), 1,76-1,70 (m, 2 H), 0,97-0,93 (t, 3 H).

15 **Ejemplo 8:** Preparación de N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

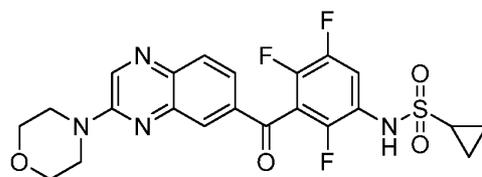


20

N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

25 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M+H⁺) m/z calculado 493,1, encontrado 493,1. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,02 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,99-7,97 (d, 1H), 7,86-7,84 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 3,74-3,73 (m, 8 H), 3,10-3,06 (m, 2 H), 1,76-1,70 (m, 2 H), 0,96-0,92 (t, 3 H).

Ejemplo 9: Preparación de N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)ciclopropanosulfonamida

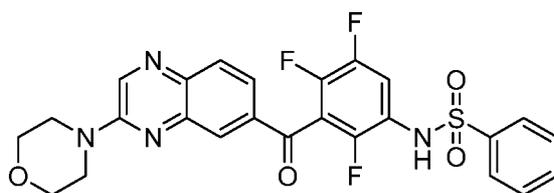


30

N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)ciclopropanosulfonamida

35 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)ciclopropanosulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M+H⁺) m/z calculado 491,1, encontrado 490,8. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,08 (s a, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 3,87 (s a, 4 H), 3,74 (s a, 4 H), 2,80 (m, 1 H), 1,00 (m, 2 H), 0,98 (m, 2 H).

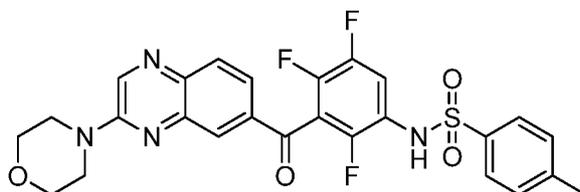
40 **Ejemplo 10:** Preparación de N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)bencenosulfonamida



N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)bencenosulfonamida

N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)bencenosulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M+H⁺) m/z calculado 529,1, encontrado 529,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,61 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 7,99-7,97 (d, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,77-7,72 (m, 3 H), 7,68-7,64 (m, 1 H), 7,60-7,58 (m, 3 H), 3,81-3,80 (m, 4 H), 3,76-3,75 (m, 4 H).

5 **Ejemplo 11:** Preparación de 4-metil-N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)bencenosulfonamida

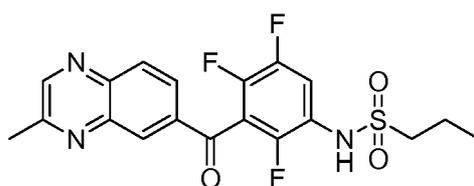


10 4-metil-N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)bencenosulfonamida

N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)bencenosulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M+H⁺) m/z calculado 543,1, encontrado 543,0. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,51 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 7,99-7,97 (d, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,75-7,73 (m, 1 H), 7,65-7,63 (m, 3 H), 7,37-7,35 (d, 1 H), 4,05-4,00 (m, 4 H), 3,85-3,75 (m, 4 H), 2,50 (s, 1 H).

15

Ejemplo 12: Preparación de N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida



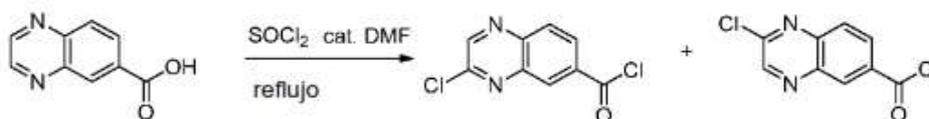
20 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

25 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M+H⁺) m/z calculado 424,1, encontrado 423,9. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,13 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 7,77 (m, 1 H), 2,78 (s, 3 H), 3,23 (m, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 0,97 (s, 3 H).

30 **Ejemplo 13:** Preparación de N-(3-(3-cloroquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida

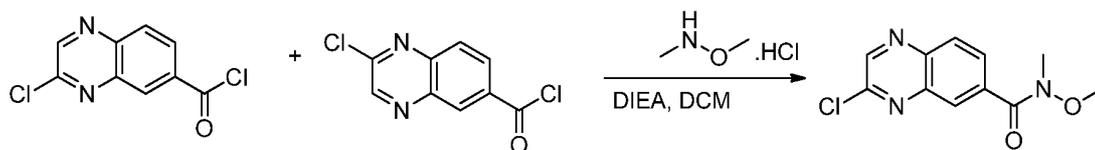


35 N-(3-(3-cloroquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida

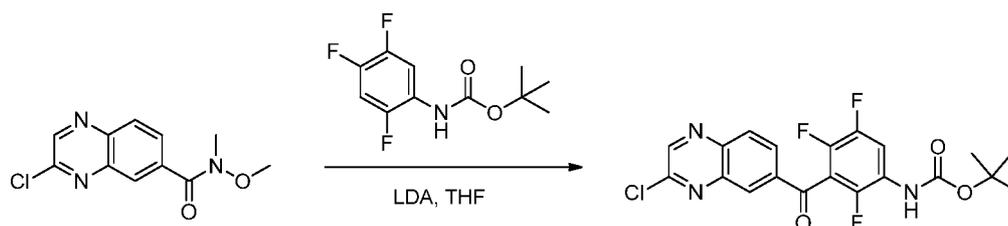


A una solución de ácido quinoxalina-6-carboxílico (60 g, 0,34 mol) en SOCl₂ (300 ml) se añadió DMF (5 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche, después se enfrió y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto de cloruro de 3-cloroquinoxalina-6-carbonilo y cloruro de 2-cloroquinoxalina-6-carbonilo (62 g, 94 %).

40

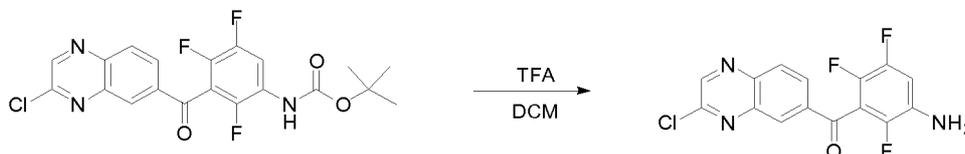


5 A una solución de la sal de clorhidrato de O,N-dimetil-hidroxilamina (29 g, 0,30 mol, 1,1 equiv.) y DIEA (182 ml, 1,08 mol, 4,0 equiv.) en DCM (300 ml) se añadió la mezcla de cloruro de 3-cloroquinoxalina-6-carbonilo y cloruro de 2-cloroquinoxalina-6-carbonilo (52 g, 0,27 mol, 1,0 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante una noche, después se concentró. El residuo resultante se lavó con agua (300 ml X 2) y se extrajo con EA (300 ml X 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El sólido resultante se trituró con EA/PE = 1/1 (300 ml) para proporcionar 3-cloro-N-metoxi-N-metilquinoxalina-6-carboxamida (16,5 g, 24,3 %).



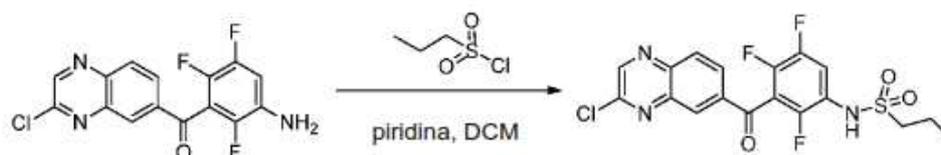
10 A una solución de N-(2,4,5-trifluorofenil)pivalamida (9 g, 36,4 mmol, 1,2 equiv.) en THF (250 ml) enfriada a -78 °C se añadió LDA (36.4 ml, 72,8 mmol, 2,4 equiv.) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min, después n una solución de 3-cloro-N-metoxi-N-metilquinoxalina-6-carboxamida (7,51 g, 29,9 mmol, 1,0 equiv.) en THF (100 ml) se añadió gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h, después se inactivó rápidamente mediante la adición de una solución de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con EA (100 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EP/AE=4/1, v/v) para proporcionar (3-(3-cloroquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)carbamato de *tert*-butilo (755 mg, 5,8 %).

20



25 A una solución de (3-(3-cloroquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)carbamato de *tert*-butilo (128 mg, 0,29 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (5 ml) se añadió TFA (5 ml). Después de la mezcla resultante se agitó a ta durante 0,5 h, el disolvente se evaporó. El residuo resultante se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EA (20 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EP/AE=2/1, v/v) para proporcionar (3-amino-2,5,6-trifluorofenil)(3-cloroquinoxalin-6-il)metanona (40 mg, 40,9 %).

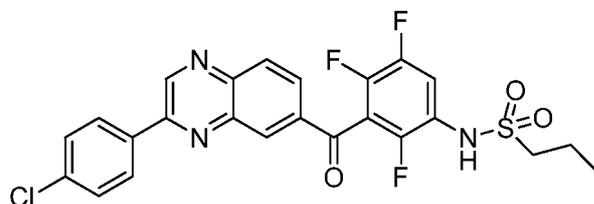
30



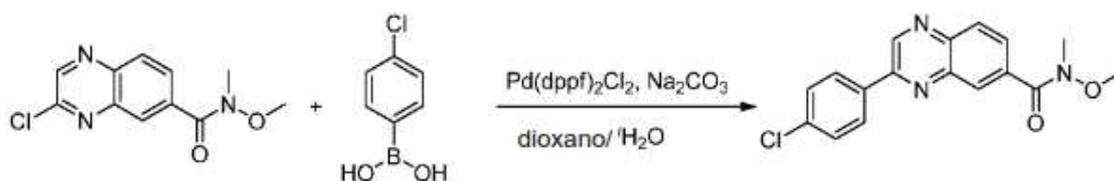
35

A una solución de (3-amino-2,5,6-trifluorofenil)(3-cloroquinoxalin-6-il)metanona (40 mg, 0,119 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de propano-1-sulfonilo (84,6 mg, 0,593 mmol, 5,0 equiv.) y piridina (94 mg, 1,19 mmol, 10,0 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche, después se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EP/AE=4/1, v/v) y Prep-TLC para proporcionar N-(3-(3-cloroquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida (8 mg, 15,2 %). EMBR (M-H⁻) m/z calculado 442,0, encontrado 442,0. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,91 (s, 1 H), 8,27-8,41 (m, 3 H), 7,71-7,77 (m, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 3,13-3,17 (t, 2 H), 1,86-1,94 (c, 2 H), 1,07-1,11 (t, 3 H).

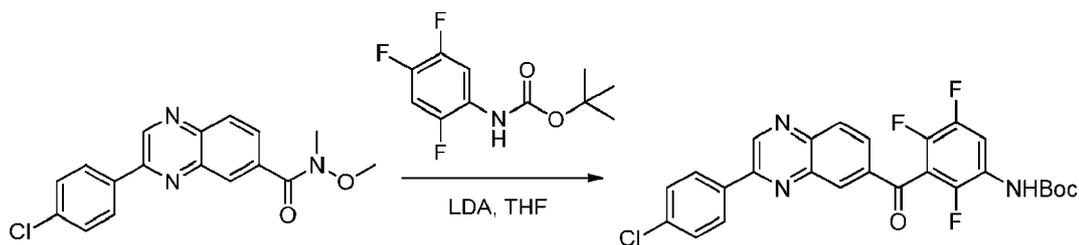
40

Ejemplo 14: Preparación de N-(3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida

5 *N*-(3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida



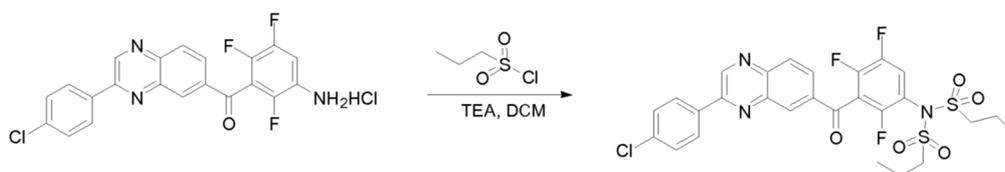
10 Una mezcla de 3-cloro-N-metoxi-N-metilquinoxalina-6-carboxamida (5 g, 0,02 mol, 1,0 equiv.), ácido (4-clorofenil)borónico (3,43 g, 0,022 mol, 1,1 equiv.) Pd(dppf)₂Cl₂ (816 mg, 0,001 mol, 0,05 equiv.) y Na₂CO₃ (4,24 g, 0,04 mol, 2,0 equiv.) en dioxano y agua (90 ml /10 ml) se calentó a 80 °C durante 4 h en una atmósfera de N₂ como protección, después se enfrió y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EP/AE=4/1, v/v) para proporcionar 3-(4-clorofenil)-N-metoxi-N-metilquinoxalina-6-carboxamida (4 g, 61,0 %).



20 A una solución de N-(2,4,5-trifluorofenil)pivalamida (2,96 g, 12 mmol, 1,2 equiv.) en THF (100 ml) enfriada a -78 °C se añadió LDA (12 ml, 24 mmol, 2,4 equiv.) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min, después una solución de 3-(4-clorofenil)-N-metoxi-N-metilquinoxalina-6-carboxamida (3,28 g, 10 mmol, 1,0 equiv.) en THF (50 ml) se añadió gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h, después se inactivó rápidamente mediante la adición de una solución de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con EA (100 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EP/AE=4/1, v/v) para proporcionar (3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)carbamato de *tert*-butilo (440 mg, 8,6 %).

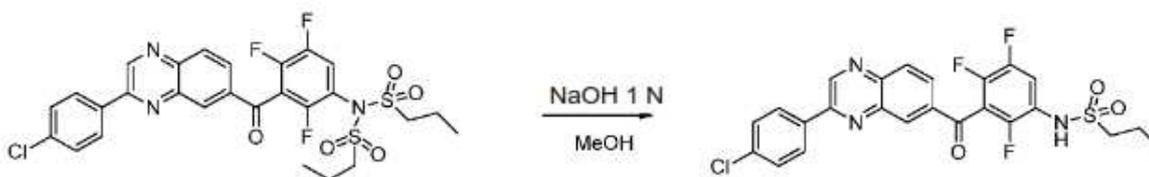


30 Una solución de (3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)carbamato de *tert*-butilo (440 mg, 0,86 mmol, 1,0 equiv.) en HCl 6 N/dioxano (10 ml) se agitó a ta durante 3 h, después se concentró y el sólido resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



5 A una solución de clorhidrato de (3-amino-2,5,6-trifluorofenil)(3-(4-clorofenil)quinoxalin-6-il)metanona (100 mg, 0,24 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (10 ml) se añadieron TEA (242 mg, 2,4 mmol, 10,0 equiv.) y cloruro de propano-1-sulfonilo (172 mg, 1,2 mmol, 5,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h, después se concentró. El residuo resultante se disolvió en EA (10 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EP/AE=4/1, v/v) para proporcionar N-(3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)-N-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (50 mg, 40,3 %).

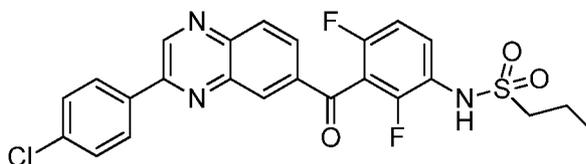
10



15 A una N-(3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)-N-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (50 mg, 0,08 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (5 ml) se añadió una solución acuosa de NaOH (1 N, 0,16 ml, 0,16 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h, después se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EP/AE=2/1, v/v) para proporcionar N-(3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida (25 mg, 60,2 %). EMBR (M-H⁺) m/z calculado 518,1, encontrado 518,0. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,42 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,27-8,38 (m, 2 H), 8,14-8,16 (dd, 2 H), 7,73-7,76 (m, 1 H), 7,55-7,57 (dd, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 3,14-3,18 (m, 2H), 1,88-1,94 (c, 2 H), 1,06-1,10 (t, 3 H).

20

Ejemplo 15: Preparación de N-(3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida

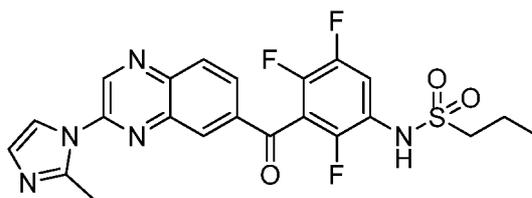


25

N-(3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida

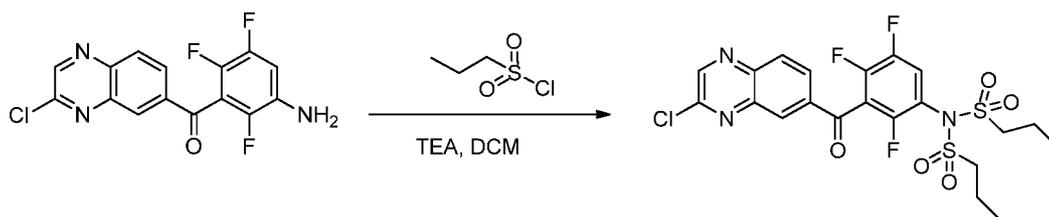
30 N-(3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M+H⁺) m/z calculado 501,9, encontrado 501,8. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,41 (s, 1 H), 8,44 (m, 1 H), 8,35-8,38 (m, 1 H), 8,25-8,27 (m, 1 H), 8,13-8,16 (m, 2 H), 7,80-7,83 (m, 1 H), 7,54-7,57 (m, 2 H), 7,09-7,13 (m, 1 H), 6,58 (m, 1 H), 3,11-3,15 (m, 2 H), 1,87-1,93 (m, 2 H), 1,04-1,28 (t, 3 H).

35 **Ejemplo 16:** Preparación de N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

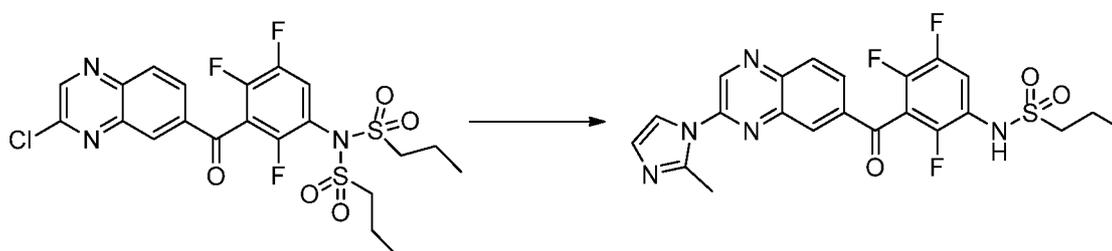


40

N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

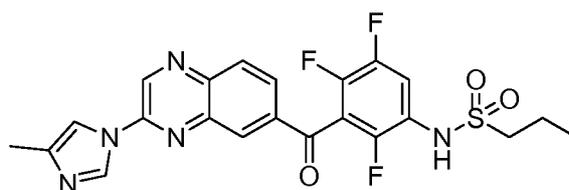


5 A una solución de (3-amino-2,5,6-trifluorofenil)(3-cloroquinoxalin-6-il)metanona (700 mg, 2,0 mmol, 1 equiv.) en DCM (35 ml) se añadió TEA (5,6 ml, 400 mmol, 22 equiv.) y cloruro de propano-1-sulfonilo (2.1 ml, 20 mmol, 10 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h, se lavó con agua y se extrajo con DCM (20 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EP/AE=2/1, v/v) para proporcionar N-(3-(3-cloroquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)-N-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (980 mg, 90 %).



10 A una solución de N-(3-(3-cloroquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)-N-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (50 mg, 9,6 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (2 ml) se añadió 2-metil-1H-imidazol (18 mg, 24 mmol, 2,5 equiv.) y Cs₂CO₃ (59 mg, 19,2 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 4 h, después se lavó con agua y se extrajo con EA (20 ml X 3). La fase orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/MeOH=30/1, v/v) para proporcionar N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida (34 mg, 73 %). EMBR (M+H⁺) m/z calculado 490,1, encontrado 489,9. RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) δ 10,13 (s a, 1 H), 9,46 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,36 (s a, 2 H), 7,77 (m, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 2,69 (s, 3 H), 3,21 (m, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 0,97 (s, 3 H).

20 **Ejemplo 17:** Preparación de N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

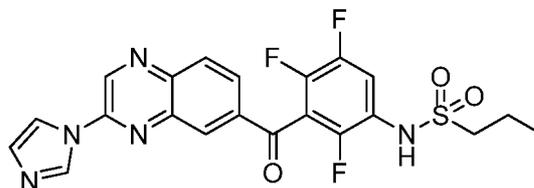


25 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

30 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M+H⁺) m/z calculado 490,1, encontrado 490,0. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,15 (s, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,36 (s a, 2 H), 7,79 (m, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 3,21 (m, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 0,97 (s, 3 H).

35

Ejemplo 18: Preparación de N-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida



5

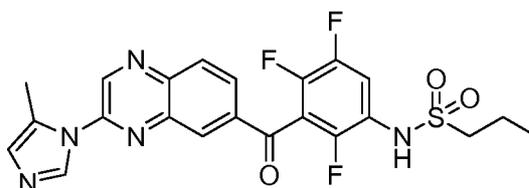
N-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida

N-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M+H⁺) m/z calculado 476,1, encontrado 475,9. RMN ¹H (DMSO-*d*6, 400 MHz) δ 10,16 (s a, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,35 (s a, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 7,77 (m, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 2,69 (s, 3 H), 3,24 (m, 2 H), 1,72 (m, 2 H), 0,97 (s, 3 H).

10

Ejemplo 19: Preparación de N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

15



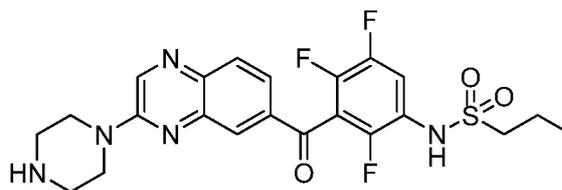
N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

20

N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M+H⁺) m/z calculado 490,1, encontrado 490,0. RMN ¹H (DMSO-*d*6, 400 MHz) δ 8,99 (s, 1 H), 8,75 (d, 1 H), 7,92 (s a, 2 H), 7,57 (m, 1 H), 3,87 (s a, 4 H), 3,03 (s a, 4 H), 2,95 (t, 2 H), 1,68 (m, 2 H), 0,93 (t, 3 H).

25

Ejemplo 20: Preparación de N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(piperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida



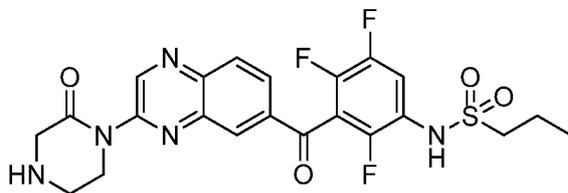
N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(piperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

30

N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(piperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M+H⁺) m/z calculado 494,1, encontrado 494,0. RMN ¹H (DMSO-*d*6, 400 MHz) δ 8,99 (s, 1 H), 8,75 (d, 1 H), 7,92 (s a, 2 H), 7,57 (m, 1 H), 3,87 (s a, 4 H), 3,03 (s a, 4 H), 2,95 (t, 2 H), 1,68 (m, 2 H), 0,93 (t, 3 H).

35

Ejemplo 21: Preparación de N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-oxopiperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

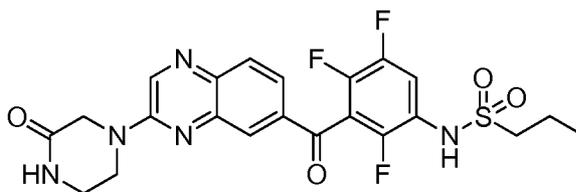


5

N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-oxopiperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

10 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-oxopiperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M+H⁺) m/z calculado 508,1, encontrado 508,0. RMN ¹H (DMSO-*d*6, 400 MHz) δ 9,51 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,26 (s a, 2 H), 7,74 (m, 1 H), 5,75 (s a, 1 H), 3,99 (s a, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,12 (s a, 2 H), 3,21 (t, 2 H), 1,72 (m, 2 H), 0,96 (t, 3 H).

15 **Ejemplo 22:** Preparación de N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(3-oxopiperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

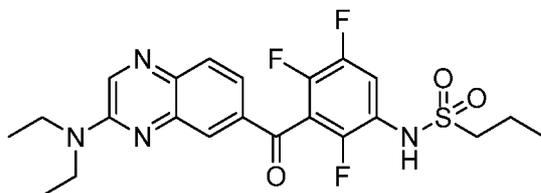


20 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(3-oxopiperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(3-oxopiperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M+H⁺) m/z calculado 508,1, encontrado 508,0. RMN ¹H (DMSO-*d*6, 400 MHz) δ 10,10 (s a, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,02 (s a, 2 H), 7,91 (d, 1 H), 7,74 (m, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 3,99 (s a, 2 H), 3,60 (s a, 2 H), 3,19 (t, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 0,96 (t, 3 H).

25

Ejemplo 23: Preparación de N-(3-(3-(dietilamino)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida

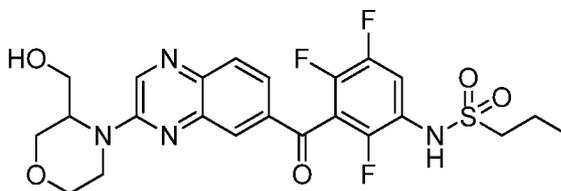


30

N-(3-(3-(dietilamino)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida

35 N-(3-(3-(dietilamino)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M+H⁺) m/z calculado 481,1, encontrado 480,0. RMN ¹H (DMSO-*d*6, 400 MHz) δ 8,53 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,68 (m, 1 H), 6,57 (s a, 1 H), 3,70 (m, 4 H), 1,28 (m, 6 H), 3,14 (t, 2 H), 1,89 (m, 2 H), 1,07 (t, 3 H).

Ejemplo 24: Preparación de N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(3-(hidroximetil)morfolino)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida



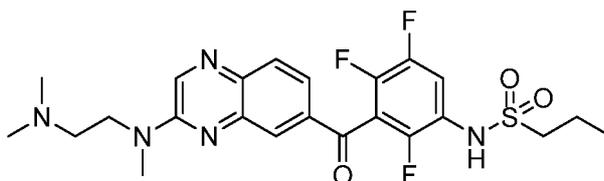
5

N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(3-(hidroximetil)morfolino)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(3-(hidroximetil)morfolino)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M+H⁺) m/z calculado 525,1, encontrado 525,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 10,06 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 8,00-7,97 (d, 1 H), 7,93 (m, 1 H), 7,88-7,86 (d, 1 H), 7,74-7,72 (m, 1 H), 4,87-4,90 (m, 1 H), 4,52 (m, 1 H), 4,33-4,30 (d, 1 H), 3,98-3,96 (m, 2 H), 3,72-3,70 (m, 2 H), 3,60 (d, 1 H), 3,60 (t, 1 H), 3,20-3,16 (m, 6 H), 1,98 (m, 1 H), 1,75-1,70 (m, 3 H), 0,98-0,94 (t, 3 H).

15

Ejemplo 25: Preparación de N-(3-(3-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida



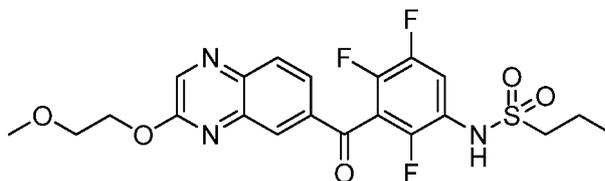
20

N-(3-(3-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida

N-(3-(3-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M+H⁺) m/z calculado 510,5, encontrado 510,2. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,62 (s, 1 H), 7,88-7,99 (m, 3 H), 7,62-7,64 (m, 1 H), 3,94-3,97 (t, 2 H), 3,32 (s, 3 H), 3,11-3,14 (m, 2 H), 2,84-2,87 (t, 2 H), 2,51 (s, 6 H), 1,85-1,91 (m, 2 H), 1,03-1,07 (t, 3 H).

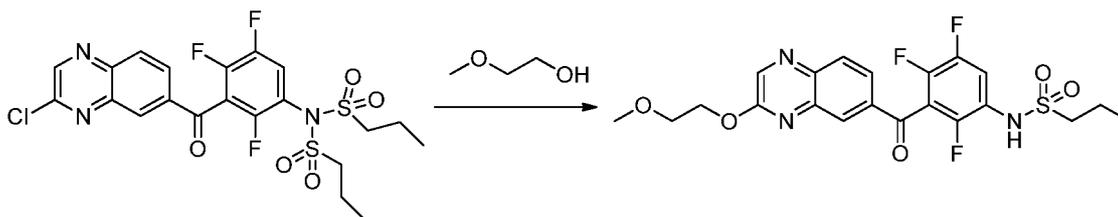
30

Ejemplo 26: Preparación de N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metoxietoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida



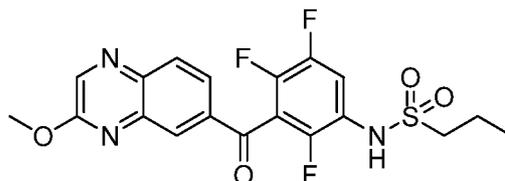
N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metoxietoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

35



A una solución de N-(3-(3-cloroquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)-N-(propilsulfonyl)propano-1-sulfonamida (50 mg, 9,6 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (2 ml) se añadió 2-metoxietanol (17,5 mg, 24 mmol, 2,5 equiv.) y Cs₂CO₃ (87 mg, 24 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 7,5 h, después se enfrió, lavó con agua y se extrajo con EA (20 ml X 3). La fase orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EP/AE=4/1, v/v) para proporcionar N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metoxietoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida (28 mg, 61 %). EMBR (M+H⁺) m/z calculado 484,1, encontrado 483,9. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,12 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 7,79 (m, 1 H), 4,58 (s a, 2 H), 3,75 (s a, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 3,23 (m, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 0,97 (s, 3 H).

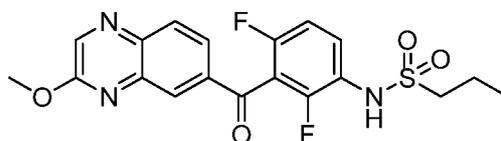
10 **Ejemplo 27:** N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida



15 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida (58 mg, 65 %) se preparó como se ha descrito para N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metoxietoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M-H⁺) m/z calculado 438,1, encontrado 437,8. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,15 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 7,77 (m, 1 H), 4,06 (s, 3 H), 3,24 (m, 2 H), 1,73 (m, 2 H), 0,97 (s, 3 H).

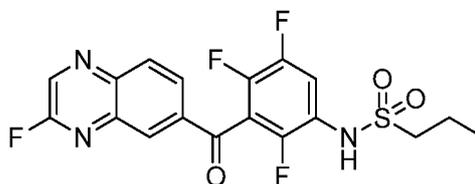
20 **Ejemplo 28:** Preparación de N-(2,4-difluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida



25 N-(2,4-difluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

N-(2,4-difluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metoxietoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M-H⁺) m/z calculado 420,4, encontrado 420,0. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,58 (s, 1 H), 8,15-8,18 (m, 3 H), 7,76-7,82 (m, 1 H), 7,07-7,11 (m, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 4,11 (s, 3 H), 3,10-3,14 (m, 2 H), 1,85-1,94 (m, 2 H), 0,86-0,90 (t, 3 H).

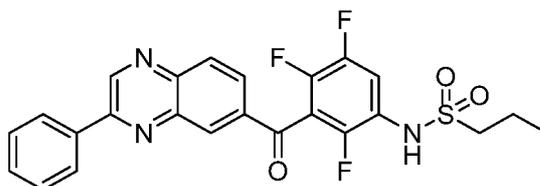
30 **Ejemplo 29:** Preparación de N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-fluoroquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida



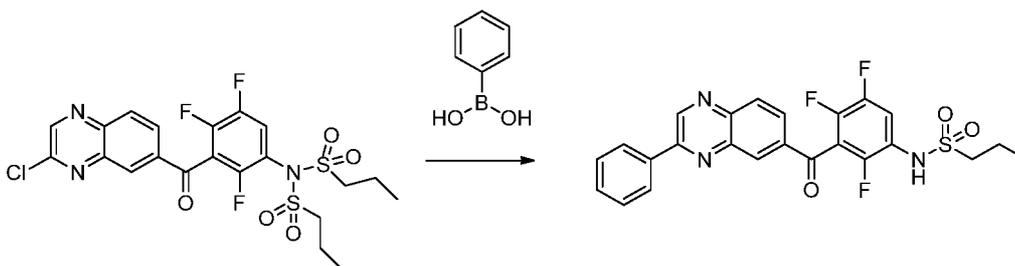
35 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-fluoroquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-fluoroquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M-H⁺) m/z calculado 426,1, encontrado 425,9. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,11 (s a, 1 H), 9,16 (d, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,37 (m, 2 H), 7,79 (m, 1 H), 3,22 (t, 2 H), 1,72 (m, 2 H), 0,95 (t, 3H).

Ejemplo 30: Preparación de N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-fenilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

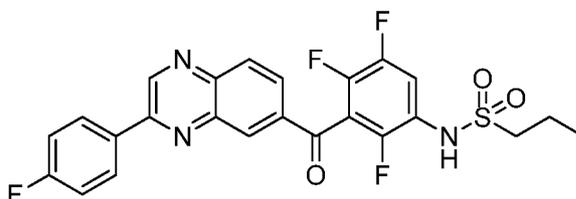


5 *N*-(2,4,5-trifluoro-3-(3-fenilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida



10 Una mezcla de N-(3-(3-cloroquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)-N-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (50 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.), ácido fenilborónico (13,5 mg, 0,011 mol, 1,1 equiv.), Pd(dppf)2Cl2 (4,1 mg, 0,005 mmol, 0,05 equiv.) y Na₂CO₃ (0,21 g, 0,2 mmol, 2,0 equiv.) en dioxano y agua (9 ml /1 ml) se calentaron a 80 °C durante 4 h en una atmósfera de N₂ protección, después se enfrió y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EP/AE=4/1, v/v) para proporcionar N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-fenilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,15 (s a, 1 H), 9,78 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,38 (m, 2 H), 8,32 (s a, 2 H), 7,79 (m, 1 H), 7,62 (s a, 3 H), 3,22 (t, 2 H), 1,74 (m, 2 H), 0,97 (t, 3 H).

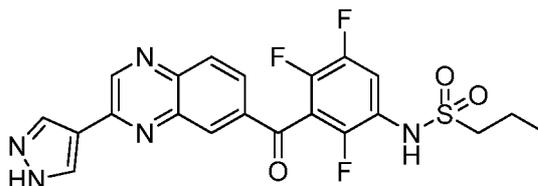
Ejemplo 31: Preparación de N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida



20 *N*-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

25 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-fenilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,15 (s a, 1 H), 9,78 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,45 (m, 2 H), 8,35 (s a, 2 H), 7,79 (m, 1 H), 7,47 (t, 2 H), 3,22 (t, 2 H), 1,72 (m, 2 H), 0,87 (t, 3 H).

Ejemplo 32: Preparación de N-(3-(3-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida

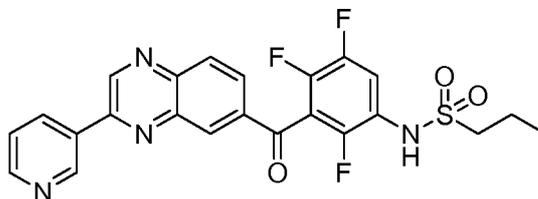


30 *N*-(3-(3-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida

35 N-(3-(3-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-fenilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M-H⁺) m/z calculado 474,1, encontrado 473,9. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 13,46 (s a, 1 H), 10,16 (s a, 1 H), 9,52 (s, 1 H),

8,76 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,34 (s, 1H), 7,78 (s a, 2H), 7,77 (m, 1 H), 3,22 (t, 3 H), 1,72 (m, 2 H), 0,95 (t, 3 H).

Ejemplo 33: Preparación de N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(piridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

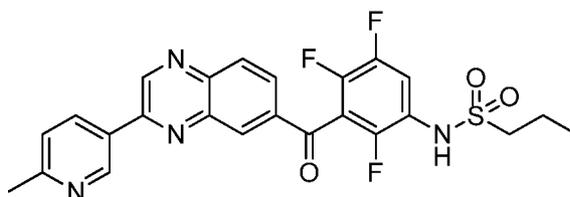


5

N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(piridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

10 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(piridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-fenilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M+H⁺) m/z calculado 487,1, encontrado 486,9. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,15 (s a, 1 H), 9,83 (s, 1 H), 8,84 (d, 2 H), 8,69 (s, 1 H), 8,42 (m, 2 H), 8,31 (d, 2 H), 7,80 (m, 1 H), 3,22 (t, 2 H), 1,72 (m, 2 H), 0,95 (t, 3 H).

15 **Ejemplo 34:** Preparación de N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida



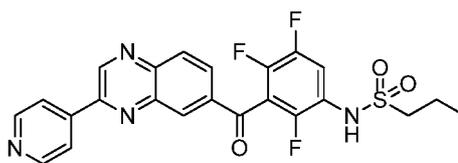
20

N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

25 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-fenilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M+H⁺) m/z calculado 501,1, encontrado 500,9. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,15 (s a, 1 H), 9,80 (s, 1 H), 9,41 (s, 1 H), 8,61 (s a, 2 H), 8,33 (s a, 2 H), 7,79 (m, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 3,22 (t, 2 H), 1,72 (m, 2 H), 0,95 (t, 3 H).

25

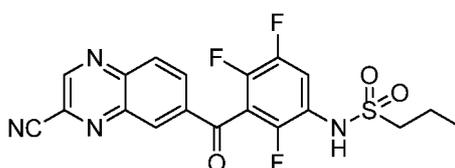
Ejemplo 35: Preparación de N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(piridin-4-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida



30 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(piridin-4-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

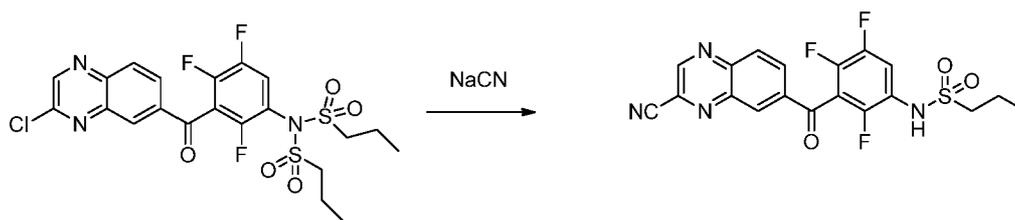
35 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(piridin-4-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-fenilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M+H⁺) m/z calculado 487,1, encontrado 486,9. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,15 (s a, 1 H), 9,83 (s, 1 H), 8,84 (d, 2 H), 8,69 (s, 1 H), 8,42 (m, 2 H), 8,31 (d, 2 H), 7,80 (m, 1 H), 3,22 (t, 2 H), 1,72 (m, 2 H), 0,95 (t, 3 H).

Ejemplo 36: Preparación de N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida



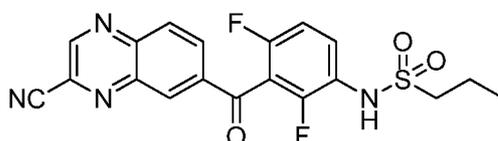
40

N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida



Una mezcla de N-(3-(3-cloroquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)-N-(propilsulfonyl)propano-1-sulfonamida (50 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.) y NaCN (9,8 mg, 0,002 mol, 2,0 equiv.) en DMF (10 ml) se calentó a 100 °C durante 10 h en una atmósfera de N₂ como protección. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EA (20 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EP/AE=4/1, v/v) para proporcionar N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M+H⁺) m/z calculado 435,1, encontrado 435,0. RMN ¹H (DMSO-*d*6, 400 MHz) δ 10,11 (s, 1 H), 9,52 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,52 (d, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 7,79 (m, 1 H), 3,22 (t, 2 H), 1,72 (m, 2 H), 0,95 (t, 3 H).

Ejemplo 37: Preparación de N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida



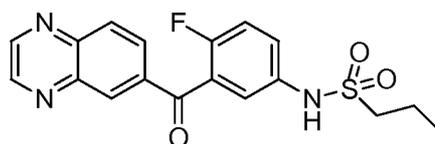
15

N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida

N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M+H⁺) m/z calculado 417,1, encontrado 417,0. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,19 (s, 1 H), 8,48-8,56 (m, 2 H), 8,34-8,37 (d, 1 H), 7,80-7,86 (m, 1 H), 7,09-7,14 (m, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 3,11-3,15 (m, 2 H), 1,88-1,94 (m, 2 H), 1,06-1,10 (t, 3 H).

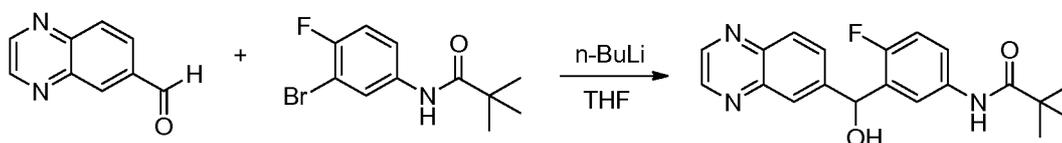
20

Ejemplo 38: Preparación de N-(4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida



25

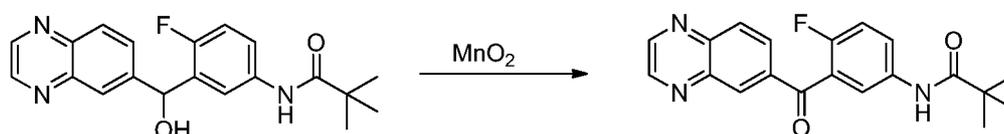
N-(4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida



30

A una solución de N-(3-bromo-4-fluorofenil)pivalamida (9,48 g, 34,6 mmol, 1,2 equiv.) en THF (100 ml) enfriada a -78 °C se añadió *n*-BuLi (27,6 ml, 69 mmol, 2,4 equiv.) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h, después se añadió una solución de quinoxalina-6-carbaldehído (4,5 g, 28,8 mmol, 1,0 equiv.) en THF (200 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, después se inactivó rápidamente mediante la adición de una solución de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con EA (100 ml X 3) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EP/AE=1/1, v/v) para proporcionar N-(4-fluoro-3-(hidroxi(quinoxalina-6-il)metil)fenil)pivalamida en forma de una espuma de color amarillo (5,16 g, 50,7 %).

35



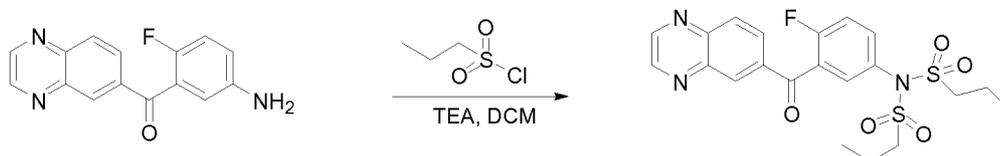
40

5 A la solución de N-(4-fluoro-3-(hidroxi(quinoxalin-6-il)metil)fenil)pivalamida (5,16 g, 14,6 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (50 ml) se añadió MnO₂ (6,4 g, 73 mmol, 5,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante una noche. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EP/AE=2/1,v/v) para proporcionar N-(4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)pivalamida en forma de una espuma de color amarillo (4,7 g, 92 %).



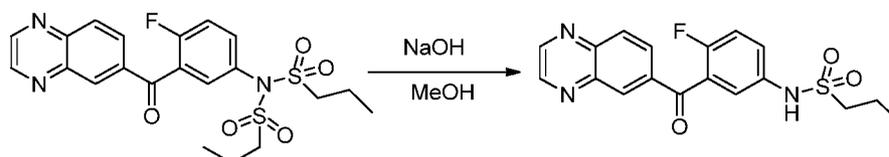
10 A una solución de N-(4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)pivalamida (4,7 g, 13,5 mmol, 1,0 equiv.) en HOAc (60 ml) se añadió HCl conc. (30 ml). La mezcla se agitó a 110 °C durante 4 h, después se vertió sobre hielo. La mezcla se basificó a pH=10 mediante la adición de una solución acuosa de NaOH 1 N y se extrajo con DCM (100 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EP/AE=1/2,v/v) para proporcionar (5-amino-2-fluorofenil)(quinoxalin-6-il)metanona (3,5 g, 99 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15



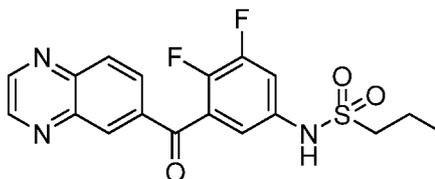
20 A una solución de (5-amino-2-fluorofenil)(quinoxalin-6-il)metanona (50 mg, 0,187 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (10 ml) se añadieron TEA (0,26 ml, 1,87 mmol, 10,0 equiv.) y cloruro de propano-1-sulfonilo (133 mg, 0,935 mmol, 5,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h, después se lavó con agua y se extrajo con DCM (20 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EP/AE=2/1,v/v) para proporcionar N-(4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)-N-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (50 mg, 56,8 %).

25



30 A una solución de N-(4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)-N-(propilsulfonil)propano-1-sulfonamida (50 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (10 ml) se añadió un solución acuosa de NaOH (1 N, 0,22 ml, 0,22 mmol, 2,2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h, después se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EP/AE=1/1,v/v) para proporcionar N-(4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida (33,4 mg, 89,5 %). EMBR (M+H⁺) m/z calculado 374,1, encontrado 374,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,94-8,97 (dd, 2 H), 8,46-8,47 (m, 1 H), 8,31-8,34 (m, 1 H), 8,23-8,25 (m, 1 H), 7,50-7,54 (m, 1 H), 7,46-7,48 (m, 1 H), 7,19-7,23 (t, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 3,10-3,14 (m, 2 H), 1,86-1,92 (m, 2 H), 1,04-1,08 (t, 3 H).

35 **Ejemplo 39:** Preparación de N-(3,4-difluoro-5-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida



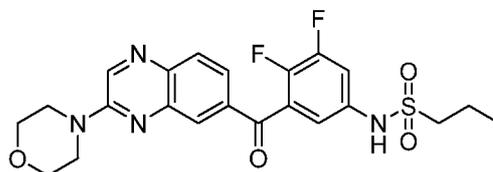
N-(3,4-difluoro-5-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

40

N-(3,4-difluoro-5-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para N-(4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR (M+H⁺) m/z calculado 390,4, encontrado 390,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,88-8,91 (m, 2 H), 8,39 (s, 1 H), 8,17-8,26 (m, 2 H), 7,38-7,42 (m, 1 H), 7,11-7,14 (m, 1 H), 3,05-

3,09 (m, 2 H), 1,79-1,85 (m, 2 H), 0,98-1,02 (t, 3 H).

Ejemplo 40: Preparación de N-(3,4-difluoro-5-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida



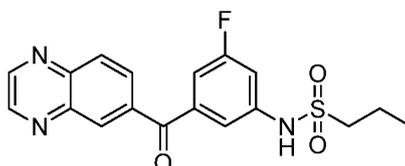
5

N-(3,4-difluoro-5-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

10 *N*-(3,4-difluoro-5-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para *N*-(4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR ($M+H^+$) m/z calculado 477,1, encontrado 477,1. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,66 (s, 1 H), 7,99-8,01 (m, 1 H), 7,91-7,94 (m, 2 H), 7,43-7,44 (m, 1 H), 7,08 (m, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 3,78-3,89 (m, 8 H), 3,11-3,15 (m, 2 H), 1,86-1,92 (m, 2 H), 1,06-1,09 (t, 3 H).

15 **Ejemplo 41:** Preparación de *N*-(3-fluoro-5-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

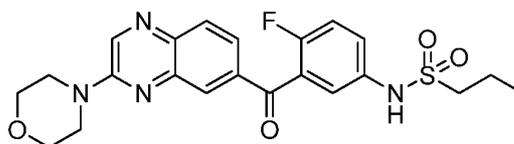
15



N-(3-fluoro-5-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

20 *N*-(3-fluoro-5-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para *N*-(4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR ($M+H^+$) m/z calculado 374,1, encontrado 374,0. RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,98-8,99 (d, 2 H), 8,49 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,32-7,43 (m, 3 H), 6,93 (s, 1 H), 3,15-3,20 (m, 2 H), 1,86-1,94 (m, 2 H), 1,05-1,10 (t, 3 H).

25 **Ejemplo 42:** Preparación de *N*-(4-fluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida



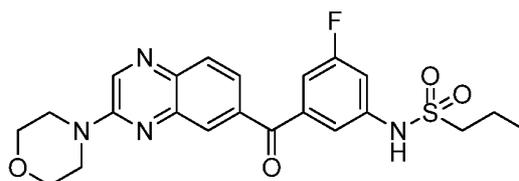
N-(4-fluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

30

N-(4-fluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para *N*-(4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR ($M+H^+$) m/z calculado 459,1, encontrado 459,2. RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,65 (s, 1 H), 8,03 (m, 3 H), 7,49-7,52 (m, 1 H), 7,38-7,40 (m, 1 H), 7,18-7,22 (t, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 3,78-3,88 (m, 8 H), 3,09-3,13 (m, 2 H), 1,86-1,92 (m, 2 H), 1,04-1,08 (t, 3 H).

35

Ejemplo 43: Preparación de *N*-(3-fluoro-5-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida



40

N-(3-fluoro-5-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida

N-(3-fluoro-5-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida se preparó como se ha descrito para *N*-(4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida. EMBR ($M+H^+$) m/z calculado 459,1, encontrado

459,2. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,68 (s, 1 H), 8,00-8,03 (m, 2 H), 7,83-7,88 (m, 1 H), 7,28-7,39 (m, 3 H), 6,89-6,92 (m, 1 H), 3,80-3,91 (m, 8 H), 3,14-3,19 (m, 2 H), 1,86-1,93 (m, 2 H), 1,05-1,09 (t, 3 H).

Ejemplo 44: Actividad inhibidora contra las quinasas BRAF y BRAF V600E

5 Las actividades inhibidoras de los compuestos contra BRAF o BRAF V600E se midieron por Invitrogen usando el método Z'-LYTE® como se describe brevemente a continuación.

10 Los compuestos de ensayo 4X se disuelven en DMSO al 1 %. La mezcla de reacción de quinasa consiste en 0,09 - 0,34 ng de B-Raf (o 0,002 - 0,006 ng de BRAF V600E), 1X MAP2K1 (MEK1) inactivo / MAPK1 (ERK2) inactivo, y Ser 2 μM/Thr 03 en HEPES 50 mM pH 7,5, BRIJ-35 al 0,01 %, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM. Las soluciones de ATP se diluyeron hasta una concentración de trabajo de ATP 4X en tampón Quinasa (HEPES 50 mM pH 7,5, BRIJ-35 al 0,01 %, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM).

15 La reacción comienza con 30 segundos de agitación de la mezcla que consiste en 2,5 μl de compuesto de ensayo 4X, 2,5 μl de mezcla de reacción de quinasa 2X y 2,5 μl de solución de ATP 4X en una placa de 384 pocillos de color negro NBS de poco volumen Corning codificada mediante código de barras (n.º de catálogo de Corning n.º 3676). Después, la mezcla se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente durante la reacción de la quinasa, seguido de la adición de 5 μl de una dilución 1:1024 de reactivo de revelado A y 30 segundos de agitación en placa. La mezcla se incubó a continuación durante 60 minutos más a temperatura ambiente durante la reacción de revelado. Finalmente, la fluorescencia se leyó en un lector de placas. La Tabla 2 muestra el % de inhibición a 1 μM para varios compuestos de la invención usando el método Z'-LYTE®. La escala utilizada en la Tabla 2 es la siguiente: +++ = más de un 89 % de inhibición; ++ entre 70 % y 89 % de inhibición; y + menos de un 70 % de inhibición.

25 **Tabla 2. Actividad biológica de varios compuestos ilustrativos contra BRAF y BRAF V600E**

Compuesto	% Inhibición BRAF	% Inhibición BRAF V600E
C01	++	+++
C02	++	+++
C03	++	+++
C04	+++	+++
C05	++	+++
C06	++	+++
C07	+	++
C08	+	+
C09	+++	+++
C10	+++	++
C11	++	+++
C12	++	+++
C13	+++	+++
C14	+++	++
C15	-	+
C16	-	+
C17	-	+
C18	-	+
C37	-	++

Ejemplo 45: Actividades inhibidoras contra BRAF y BRAF V600E usando el ensayo de quinasa LanthaScreen™

30 Las actividades inhibidoras de los compuestos contra BRAF o la proteína BRAF V600E se midieron usando el ensayo de quinasa LanthaScreen™ de Invitrogen que está basado en MAP2K1 marcado con fluoresceína como sustrato. El procedimiento de ensayo se describe de la siguiente forma.

Reactivos: Todos los reactivos se adquirieron a Invitrogen.

Reactivos	Concentración de uso
BRAF	0,2 ng/μl
BRAF V600E	0,002 ng/μl
ATP	BRAF: 1 μM BRAF V600E: 10 μM
Fl-Sustrato	200 nM
EDTA	Listo para usar
Tb-anti-pMAP2K1 [pS ^{217/221}] Ab	Listo para usar
Tampón de reacción	5X
Tampón	Listo para usar

i. Las soluciones de los compuestos se fabricaron por disolución en DMSO. Se prepararon diluciones en serie de 3 veces a partir de una solución madre. La concentración usada fue de 10 μM en ensayos. Los compuestos se

5 cribaron en DMSO al 1 % (final) en el pocillo.
ii. 4 μl de BRAF o BRAFV600E se añadieron a pocillos individuales de 384 pocillos de ensayo (Greiner n.º 784076).

iii. Se añadieron 2 μl de compuestos a cada pocillo.

10 iv. Se añadieron 4 μl de tampón de reacción.

v. La mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 5 minutos.

15 vi. Se añadieron 2 μl de ATP + Solución de Fl-sustrato para iniciar la reacción.

vii. La placa y el incubador se agitaron un corto periodo de tiempo a temperatura ambiente durante 60 minutos sobre un agitador de placas.

20 viii. Se añadieron 4 μl de EDTA y 4 μl de Tb-anti-pMAP2K1 [pS^{217/221}] Ab respectivamente a cada pocillo y se mezclaron un corto periodo de tiempo.

ix. La placa y el incubador se cubrieron durante 1 h a temperatura ambiente antes de la lectura en PHERAstar FS.

25 x. Las relaciones de emisión TR-FRET resultantes se representaron gráficamente contra las concentraciones de inhibidor, y los datos se ajustaron a una curva de respuesta a dosis sigmoidal con una pendiente variable. Se calcularon las concentraciones de CI₅₀ a partir de la curva.

30 La Tabla 3 muestra los valores de CI₅₀ de varios compuestos de la invención usando el ensayo de quinasa LanthaScreen™. La escala utilizada en la Tabla 3 es la siguiente: +++++ menos de 50 nM; +++ entre 50 y 100 nM; ++ entre 100 nM y 1 μM; y + más de 1 μM.

Tabla 3. Actividad biológica de varios compuestos ilustrativos contra BRAF y BRAF V600E usando el ensayo de quinasa LanthaScreen™

Compuesto	CI ₅₀	
	BRAF	BRAF V600E
C04	+++	++++
C06	++	++++
C18	+++	++++
C19	++	++
C37	++	+++
C09	+++	++++
C26	++	++++
C28	++	+++
C30	++++	++++
C33	++++	++++
C34	++++	++++
C35	+++	++++
C36	+++	++++
C24	++++	++++

(continuación)

Compuesto	CI ₅₀	
	BRAF	BRAF V600E
C27	++++	++++
C29	++	++
C41	+	+
C38	++	++
C23	++++	++++
C20	+++	++++
C21	++++	++++
C40	+++	++++
C22	+++	+++

Ejemplo 46: Inhibición del crecimiento de células de cáncer mediante compuestos usando un ensayo MTT

- 5 La inhibición del crecimiento de células de mediante compuestos se midió con el ensayo MTT (Mosmann, T., *Journal of Immunological Methods*, 1983, 65, 55-63). Las líneas de células tumorales se adquirieron de ATCC (American Type Culture Collection, Manassas, VA). Todas las líneas de células se mantuvieron en RPMI 1640 (Hyclone) suplementadas con suero fetal bovino al 10 % (FBS, Hyclone), glutamina (2 mM, Hyclone), y antibióticos (penicilina 100 U/ ml y estreptomycin 50 µg/ ml) a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5 % en aire. Taxol (como control positivo, Sigma) y los compuestos se disolvieron en DMSO (Sigma), y la concentración final de DMSO en el medio fue del 1 %. Las células tumorales en placas de 96 pocillos a densidades de aproximadamente 4000 células/pocillo de una placa de 96 pocillos, y se dejaron adherir/crecer durante 24 h. A continuación se trataron con varias concentraciones del fármaco durante 72 h. Se usó bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT, Sigma) para determinar el número de células viables en el momento de la adición del compuesto y el número de células que quedaba después de 72 h de exposición al compuesto. El número de células que quedaban después de 72 h se comparó con el número de células viables en el momento de la adición del compuesto por medición de la absorbancia a 570 nm, permitiendo el cálculo de la inhibición del crecimiento.

- 20 Todas las concentraciones de los compuestos se analizaron por triplicado y los controles se promediaron para 4 pocillos. Los valores de CI₅₀ se calcularon representando gráficamente la concentración del compuesto vs el porcentaje de inhibición en los pocillos tratados usando GraphPad Prism 5. Los datos de los compuestos representativos se muestran a continuación.

- 25 La Tabla 4 muestra los valores de CI₅₀ de varios compuestos de la invención en células A549 y A375. La escala utilizada en la Tabla 4 es la siguiente: +++ menos de 500 nM; ++ entre 500 nM y 1 µM; y + más de 1 µM.

Tabla 4. Actividad *in vitro* de varios compuestos ilustrativos en células A549 y A375

Compuesto	CI ₅₀	
	A549	A375
C01	+++	+++
C02	++	++
C03	+	+
C05	+++	++
C07	+	++
C08	+	+
C10	+	+++
C11	+	+
C13	+	+
C14	+	+++
C15	+	+
C16	+	+
C17	+	+
C18	+	+
C37	+	+

Ejemplo 47. Inhibición del crecimiento de células de cáncer mediante compuestos usando un ensayo MTT o MTS

- A375 (células de melanoma humano, BRAF V600E Mutante), CHL-1 (células de melanoma humano, BRAF natural), SK-MEL-28 (células de melanoma humano, BRAF V600E Mutante) y SK-MEL-31 (células de melanoma humano, Braf WT Mutante) se adquirieron de la ATCC (American Type Culture Collection, Manassas, VA). Todas las líneas de células se mantuvieron en RPMI 1640 (Hyclone) o DMEM (Hyclone) suplementadas con suero fetal bovino al 10 % (FBS, Hyclone), glutamina (2 mM, Hyclone), y antibióticos (penicilina 100 U/ ml y estreptomycinina 50 µg/ ml) a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5 % en aire.
- Para someter a ensayo la CI₅₀ de la inhibición de compuestos individuales contra cada línea de células, las células A375, SK-MEL-28 y SK-MEL-31 se sembraron primero en placas de 96 pocillos a densidades de 3000 células/pocillo y CHL-1 2500 células/pocillo. A continuación, las células se incubaron para dejar que las células se adhirieran y crecieran durante 24 h. A continuación las células se trataron con una serie de concentraciones de compuestos durante 72 h. La mayor concentración de compuestos fue 10 µM para las células A375 y SK-MEL-28 y 100 µM para las células CHL-1 y SK-MEL-31. A continuación, las células se retiraron de la incubadora y el medio se retiró por inversión y golpeteo de las placas. Se añadieron 100 µl de MTT (0,5 mg/ ml) o 10 µl de MTS a cada pocillo, seguido de incubación a 37 °C durante 4 h. A continuación MTT se retiró y se añadieron 200 µl de DMSO a cada pocillo, seguido de lectura de las DO a 570 nm después de un ciclo de agitación de 5 segundos en un espectrofotómetro de 96 pocillos. Para el método MTS, el MTS no se eliminó, y las soluciones incubadas se introdujeron directamente en un espectrofotómetro de 96 pocillos para la lectura de las DO a 492 nm.

- Los valores de CI₅₀ se calcularon representando gráficamente la concentración del compuesto vs el porcentaje de inhibición en los pocillos tratados usando GraphPad Prism 5. La Tabla 5 muestra los valores de CI₅₀ para varios compuestos de la invención en los ensayos MTT o MTS. La escala utilizada en la Tabla 5 es la siguiente: +++ menos de 500 nM; ++ entre 500 nM y 1 µM; y + más de 1 µM.

Tabla 5. Actividad *in vitro* de varios compuestos ilustrativos en células

Compuesto	CI ₅₀			
	A375	SK-MEL-28	CHL-1	SK-MEL-31
C04	+++	+++	Sin inhibición	Sin inhibición
C06	+++	-	Sin inhibición	-
C09	+++	+++	Sin inhibición	Sin inhibición
C12	+++	++	Sin inhibición	Sin inhibición
C19	+	-	-	-
C24	+++	-	-	-
C27	+++	-	-	-
C26	++	-	-	-
C28	++	-	-	-
C29	+++	-	-	-
C30	+++	-	-	-
C33	+++	-	-	-
C34	+++	-	-	-
C35	+	-	-	-
C36	++	-	-	-
C38	+++	-	-	-
C23	+++	-	-	-
C20	+++	-	-	-
C21	+++	-	-	-
C40	+++	-	-	-
C22	+++	-	-	-

Ejemplo 48: Inhibición del crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto

- Las células se implantaron en ratones BALB/c hembra atímicos y crecieron como xenoinjertos tumorales. Cuando los tumores alcanzaron 120 - 200 mm³, los ratones se asignaron a los grupos de tratamiento y control usando un diseño de bloques aleatorizados según sus volúmenes tumorales. Cada grupo contenía 6 ratones con tumores. Los tumores se midieron dos veces a la semana en dos dimensiones usando un calibre, y el volumen tumoral se calculó a partir de las mediciones bidimensionales usando la ecuación $V = 0,5 \times a \times b^2$ donde a y b son los diámetros largo y corto del

tumor, respectivamente. El volumen relativo del tumor (RTV) se define como TV_t / TV_i , la relación entre el volumen un día dado (TV_t) y el volumen al principio del tratamiento (TV_i). La velocidad de crecimiento relativa del tumor (T/C) se definió como RTV_T / RTV_C , la relación entre el volumen relativo del tumor del grupo de tratamiento (RTV_T) y el volumen relativo del tumor del grupo del control (RTV_C) un día dado. La inhibición del crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto de tumor A375 se muestra a continuación en la Tabla 6 para un compuesto de Tabla 1.

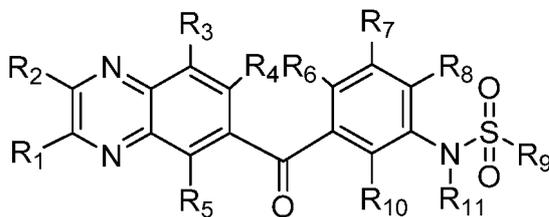
Tabla 6. Actividad *in vivo* de un compuesto ilustrativo en el modelo tumoral A375

	Dosis (mg/kg)	Calendario	Vía	Volumen tumoral pretratamiento (mm ³)	Volumen tumoral postratamiento (mm ³)	T/C
Vehículo	--	b.i.d. x 20	i.g.	139	1512	--
Compuesto	12,5	b.i.d. x 20	i.g.	146	109	6,8 %**
Cisplatino	6	q7d X 3	i.p.	136	647	44,4 %*

*. $p < 0,05$; **. $p < 0,01$

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I



5

Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

10

R₁ es hidrógeno, ciano, halo, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

15

R₂, R₃, R₄ y R₅, son independientemente hidrógeno, halo, alcoxi opcionalmente sustituido, o alquilo opcionalmente sustituido;

R₆, R₇, R₈ y R₁₀ son independientemente hidrógeno, ciano, o halo;

R₉ es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

20

R₁₁ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido que tiene de uno a seis átomos de carbono, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde R₁ es hidrógeno, ciano, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

25

3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde R₁ es arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

30

4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde R¹ es morfolinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, o piridilo opcionalmente sustituido.

35

5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R₆ y R₁₀ son independientemente halo.

6. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 5, en donde R₆ es flúor.

40

7. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 6, en donde R₁₀ es cloro.

8. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R⁹ es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido.

45

9. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde R₉ es alquilo opcionalmente sustituido que tiene de uno a seis átomos de carbono.

10. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde R₁₁ es hidrógeno.

50

11. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre:

- 55 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-fenilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,

N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)-2-cloro-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)bencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)bencenosulfonamida,
 5 N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)bencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)bencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 10 N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(piperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(2-hidroxietoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(2-metoxietoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 15 N-(3-(3-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(piridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 20 N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(piperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(2-metoxietoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(2-hidroxietoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 25 N-(2,4-difluoro-3-(3-fenilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 30 N-(2,4-difluoro-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-carbonil)-2,4-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(piridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 35 N-(2,4-difluoro-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida, y
 N-(2,4-difluoro-3-(3-(piridin-4-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona
 40 del grupo que consiste en:

N-(3,4-difluoro-5-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-4,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 45 N-(3,4-difluoro-5-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(3-fenilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-4,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(3-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)-4,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 50 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-fluoro-5-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(4-fluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 55 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metoxietoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(piperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-oxopiperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)ciclopropanosulfonamida,
 60 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(3-oxopiperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(dietilamino)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-fluoroquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4-difluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(3-(hidroximetil)morfolino)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 65 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)bencenosulfonamida,

- 4-Metil-N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)bencenosulfonamida,
 N-(2,5-difluoro-4-(metiltio)-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-cloroquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 5 N-(3-(3-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-4,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 10 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-(metilamino)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-aminoquinoxalina-6-carbonil)-2-cloro-4,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-fenilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-4,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 15 N-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)-2-cloro-4,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-(piridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 20 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-(piridin-4-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-morfolinoquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-(piperazin-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-((2-aminoetil)amino)quinoxalina-6-carbonil)-2-cloro-4,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 25 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-((2-idroxi)etil)amino)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-((2-metoxietil)amino)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-(2-metoxietoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4,5-difluoro-3-(3-(2-idroxi)etoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 30 N-(3,4-difluoro-5-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(3-(piridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(3-(6-metilpiridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(3-(piridin-4-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 35 N-(2,4,5-trifluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-fenilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 40 N-(3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 45 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(piridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(piridin-4-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 50 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-fenilquinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-3-(3-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carbonil)-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 55 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)-2-cloro-4-fluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(5-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 60 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(piridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-carbonil)-2-cloro-4,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(1H-pirazol-3-il)quinoxalina-6-carbonil)-2-cloro-4,5-difluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-(1H-pirazol-3-il)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-aminoquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 65 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(metilamino)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-idroxi)etoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,

- 5 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-(2-metoxietoxi)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-((2-metoxietil)amino)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3-(3-((2-aminoetil)amino)quinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-((2-hidroxi)etil)amino)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-(piridin-4-il)quinoxalina-6-carbonil)fenil)propano-1-sulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-4,5-difluorofenil)benzenosulfonamida,
 10 N-(3,4-difluoro-5-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobenzenosulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobenzenosulfonamida,
 N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-4,5-difluorofenil)-3-fluorobenzenosulfonamida,
 N-(3,4-difluoro-5-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobenzenosulfonamida,
 15 N-(2,4,5-trifluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)benzenosulfonamida,
 N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 20 3-fluoro-N-(2,4,5-trifluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 3-fluoro-N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-2,4,5-trifluorofenil)-3-fluorobenzenosulfonamida,
 3-Fluoro-N-(2,4,5-trifluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 25 N-(2-cloro-3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-4-fluorofenil)benzenosulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-metoxiquinoxalina-6-carbonil)fenil)benzenosulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(quinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobenzenosulfonamida,
 N-(2-cloro-4-fluoro-3-(3-metilquinoxalina-6-carbonil)fenil)-3-fluorobenzenosulfonamida,
 30 N-(2-cloro-3-(3-cianoquinoxalina-6-carbonil)-4-fluorofenil)-3-fluorobenzenosulfonamida, y sales
 farmacéuticamente aceptables de los mismos.

13. Una composición farmacéutica que comprende un transportador farmacéuticamente aceptable y el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

35 14. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o la composición de la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento de cáncer.

40 15. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o la composición de la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento de un trastorno de Raf.

16. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o la composición de la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, cuando se ha determinado que está presente una mutación BRAF en una muestra biológica aislada del sujeto.

45 17. El compuesto, la sal o la composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 14-16 junto con el uso de un agente antineoplásico y/o citotóxico adicional.

18. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, con la condición de que cuando R₁₀ es flúor, entonces R₇ no es hidrógeno, o R₈ no es hidrógeno, o R₆ no es hidrógeno, o halo.