

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 650**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|--------------------|-----------|-------------------|-----------|
| C07D 241/44 | (2006.01) | A61P 35/00 | (2006.01) |
| C07D 401/12 | (2006.01) | | |
| C07D 401/14 | (2006.01) | | |
| C07D 403/12 | (2006.01) | | |
| C07D 403/14 | (2006.01) | | |
| C07D 407/12 | (2006.01) | | |
| C07D 407/14 | (2006.01) | | |
| C07D 409/14 | (2006.01) | | |
| C07D 451/02 | (2006.01) | | |
| A61K 31/498 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.02.2008 PCT/EP2008/052102**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2008 WO08101979**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2008 E 08709145 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 2118076**

54 Título: **Compuestos quinoxalina y sus usos**

30 Prioridad:

22.02.2007 EP 07102873
22.02.2007 US 891058 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.05.2020

73 Titular/es:

MERCK SERONO S.A. (100.0%)
Centre Industriel
1267 Coinsins , CH

72 Inventor/es:

GAILLARD, PASCALE;
POMEL, VINCENT;
JEANCLAUDE-ETTER, ISABELLE;
DORBAIS, JÉRÔME;
KLICIC, JASNA y
MONTAGNE, CYRIL

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 759 650 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

Compuestos quinoxalina y sus usos

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos quinoxalina específicos y sus usos para el tratamiento de trastornos autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, infecciones bacterianas o víricas, alergia, asma, pancreatitis, insuficiencia multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, específicamente cánceres hematopoyéticos, trasplante, movilidad espermática, 10 deficiencia de eritrocitos, rechazo de injertos o lesiones pulmonares. Específicamente, la presente invención se refiere a compuestos quinoxalina para la modulación, en particular la inhibición, de la actividad o función de las fosfoinosítido-3-quinasas o PI3K.

15 Antecedentes de la invención

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

El término PI3K se atribuye a una familia de lípido quinazas que, en mamíferos, está compuesta por ocho PI3K 20 identificadas que se dividen en tres subfamilias según su estructura y su especificidad de sustrato.

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

La clase IA es una familia de lípido quinazas heterodiméricas compuestas por una unidad reguladora de 85 kDa (responsable de las interacciones proteína-proteína a través de la interacción del dominio de homología Src 2 [SH2] 25 con restos fosfotirosina de otras proteínas) y una subunidad catalítica de 110 kDa que genera señales de segundo mensajero anteriores a la acción de las tirosina quinazas, controlando de este modo el metabolismo celular, el crecimiento, la proliferación, la diferenciación, la movilidad y la supervivencia. En esta clase existen tres formas catalíticas (p110 α , p110 β y p110 δ) y cinco isoformas reguladoras (p85 α , p85 β , p55 γ , p55 α y p50 α).

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

Las PI3K de clase IA comprenden las isoformas α , β y δ , que tienen aproximadamente 170 kDa y se caracterizan por 35 la presencia de un dominio C2 C-terminal.

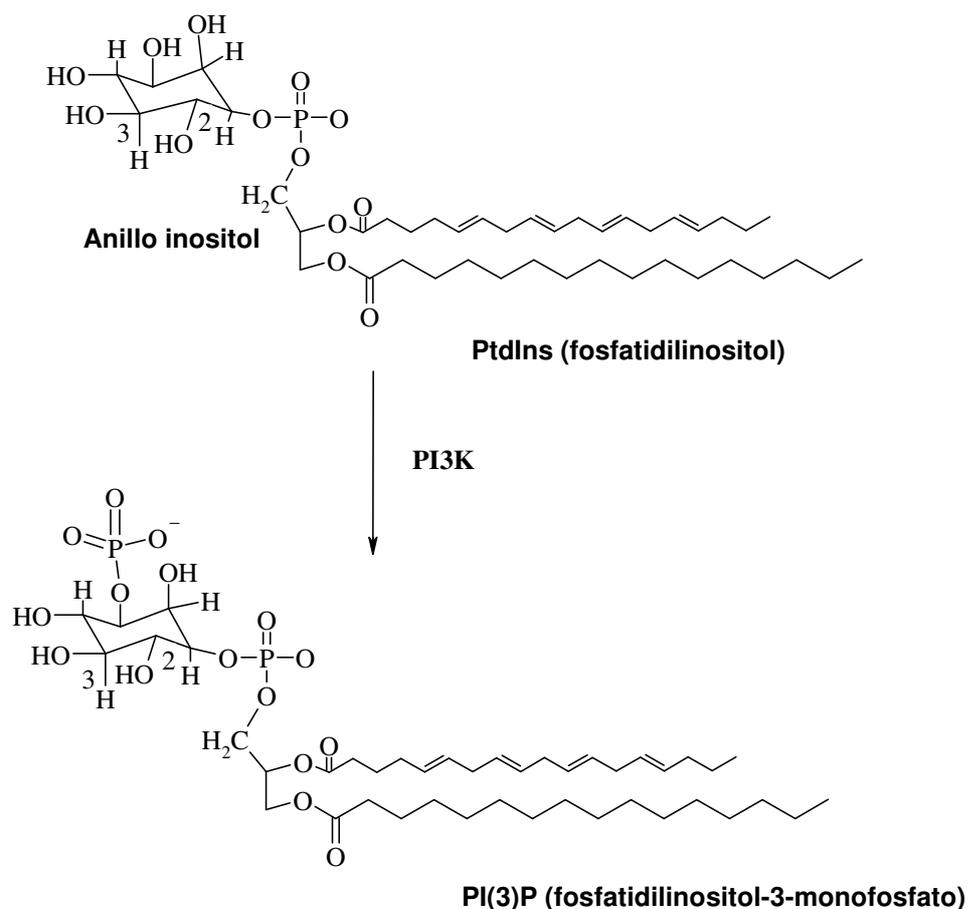
En la clase III de PI3K se incluyen las quinazas 3 específicas de fosfatidilinositol.

Las isoformas evolutivamente conservadas p110 α y β se expresan de forma ubicua, mientras que δ y γ se expresan 40 más específicamente en el sistema de células hematopoyéticas, en células del músculo liso, miocitos y células endoteliales (*Vanhaesebroeck y cols., 2001, Annu. Rev. Biochem., 70, 535-602*). Esta expresión también podría estar regulada de forma inducible dependiendo del tipo de célula o de tejido y de estímulos, así como del contexto de la enfermedad.

Las PI3K son enzimas implicadas en la señalización de fosfolípidos y se activan en respuesta a diversas señales 45 extracelulares, como factores de crecimiento, mitógenos, integrinas (interacciones intercelulares), hormonas, citoquinas, virus y neurotransmisores, así como mediante la regulación intracelular cruzada por otras moléculas de señalización (interferencias, donde la señal original puede activar algunas rutas paralelas que en una segunda etapa transmiten señales a las PI3K mediante acontecimientos de señalización intracelular), como GTPasas, quinazas o fosfatasa pequeñas, por ejemplo.

50 El fosfatidilinositol (PtdIns) es el elemento estructural básico para los lípidos inositol intracelulares en células eucariotas, que está compuesto por D-mio-inositol-1-fosfato (Ins1P) unido a través de su grupo fosfato a diacilglicerol. La cabeza inositol del PtdIns tiene cinco grupos hidroxilo libres y tres de ellos se encuentran fosforilados en las células en combinaciones diferentes. El PtdIns y sus derivados fosforilados se denominan en conjunto inositol fosfolípidos o 55 fosfoinosítidos (PI, por sus siglas en inglés). Se han documentado ocho especies de PI en células eucariotas (*Vanhaesebroeck y cols., 2001, arriba*). Los PI se encuentran todos en las membranas y son sustratos para quinazas, fosfatasa y lipasas.

In vitro, las PI3K fosforilan el grupo 3-hidroxilo del anillo inositol en tres sustratos diferentes: fosfatidilinositol (PtdIns), 60 fosfatidilinositol-4-fosfato (PI(4)P) y fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PI(4,5)P₂), que generan respectivamente tres productos lipídicos, en concreto, fosfatidilinositol 3-monofosfato (PI(3)P), fosfatidilinositol 3,4-bifosfato (PI(3,4)P₂) y fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PI(3,4,5)P₃) (véase a continuación el esquema A).



Esquema A

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

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

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

Los productos de PtdIns fosforilados actúan como segundos mensajeros a través de su implicación en diversas rutas de transducción de señales, incluyendo las esenciales para la proliferación celular, diferenciación celular, crecimiento celular, tamaño celular, supervivencia celular, apoptosis, adhesión, movilidad celular, migración celular, quimiotaxis, invasión, reordenamiento del citoesqueleto, cambios en la forma celular, tráfico de vesículas y ruta metabólica (Stein, 2000, *Mol. Med. Today* 6(9) 347-57). La quimiotaxis (movimiento de células dirigido hacia un gradiente de concentración de sustancias químicas atrayentes, también denominadas quimioquinas) está implicada en muchas enfermedades importantes como inflamación/autoinmunidad, neurodegeneración, angiogénesis, invasión/metástasis y curación de heridas (Wyman y cols., 2000, *Immunol. Today* 21(6) 260-4 y Gerard y cols., 2001, *Nat Immunol.* 2(2) 108-15).

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

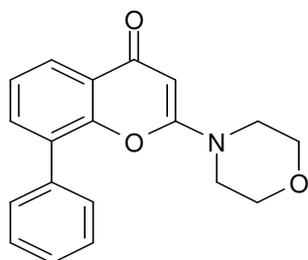
5 Estudios bioquímicos recientes mostraron que las PI3K de clase I (p. ej., la isoforma PI3K γ de clase IB) son enzimas quinazas de doble especificidad, es decir, muestran tanto actividad lipidoquinasa (fosforilación de fosfoinosítidos) como actividad proteína quinasa, ya que son capaces de inducir la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

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

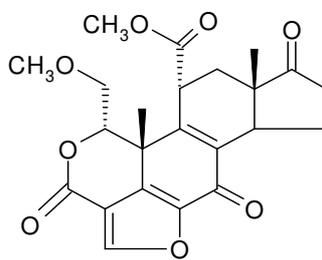
Los procesos celulares en los que las PI3K tienen un papel esencial son la supresión de la apoptosis, la reorganización del esqueleto de actina, el crecimiento de miocitos cardíacos, la estimulación de la síntesis de glucógeno por la insulina, el cebado de neutrófilos y la generación de superóxido mediados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

Recientemente se ha descrito que PI3K γ transmite señales inflamatorias a través de diversos receptores unidos a G(i) (Laffargue y cols., 2002, *Immunity* 16(3) 441-51) y es importante, por ejemplo, en la función de los mastocitos, como estímulos en el contexto de los leucocitos y en inmunología, incluyendo citoquinas, quimioquinas, adenosinas, anticuerpos, integrinas, factores de agregación, factores de crecimiento, virus u hormonas por ejemplo (Lawlor y cols., 2001, *J. Cell. Sci.*, 114 (Pt 16) 2903-10).

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



LY 294002



Wortmanina

35 Los valores de CI₅₀ de la wortmanina frente a cada una de las diversas PI3-quinasa de clase I están dentro del intervalo de 1-10 nM y los valores de CI₅₀ para LY294002 frente a cada una de estas PI3-quinasa están entre 15-20 μ M (Fruman y cols., 1998, *Ann. Rev. Biochem.*, 67, 481-507), también 5-10 mM sobre la proteína quinasa CK2 y cierta actividad inhibidora sobre fosfolipasas.

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

45 En función de los estudios en los que se utiliza wortmanina, existen indicios de que la función PI3-quinasa también es necesaria en algunos aspectos para la señalización de leucocitos a través de los receptores unidos a proteína G (Thelen y cols., 1994, *arriba*). Además, se ha demostrado que wortmanina y LY294002 bloquean la migración de neutrófilos y la liberación de superóxido.

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

Sin embargo, ya que la mayoría de estos compuestos no distinguen entre las diversas isoformas de PI3K, sigue sin estar claro qué isoforma o isoformas de PI3K en particular están implicadas en estos fenómenos. Los inhibidores

específicos frente a miembros individuales de una familia de enzimas proporcionan herramientas valiosas para descifrar las funciones de cada enzima dependiendo de la aplicación en la enfermedad variando el grado de selectividad de las isoformas de PI3K que puedan ser de interés.

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

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

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

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

La serina-treonina proteína quinasa Akt (también conocida como proteína quinasa B, PKB) media en muchos de los efectos posteriores de PI3K.

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

35 Resumen de la invención

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporcionan compuestos quinoxalina.

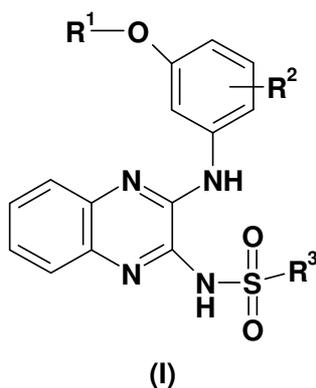
40 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos quinoxalina que son adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos relacionados con las fosfoinosítido-3-quinasas (PI3K) como PI3K alfa, PI3K gamma, PI3K delta o PI3K beta.

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

45 Según otro aspecto de la invención, se proporcionan métodos para el tratamiento y/o prevención de trastornos seleccionados entre trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos, infecciones bacterianas y víricas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación de plaquetas, cáncer, trasplante, movilidad espermática, deficiencia de eritrocitos, rechazo de injertos, lesiones pulmonares, enfermedades respiratorias y afecciones isquémicas.

50 Según otro aspecto de la invención, se proporcionan formulaciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades seleccionadas entre trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos, infecciones bacterianas y víricas, alergia, asma, pancreatitis, insuficiencia multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, movilidad espermática, deficiencia de eritrocitos, rechazo de injerto, lesiones pulmonares, enfermedades respiratorias y afecciones isquémicas.

En un primer aspecto, la invención proporciona compuestos quinoxalina de fórmula (I):



donde R¹, R² y R³ se definen en la descripción detallada más adelante.

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

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

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

En un quinto aspecto, la invención describe un método para el tratamiento de un paciente que padece un trastorno seleccionado entre trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos, infecciones bacterianas y víricas, alergia, asma, pancreatitis, insuficiencia multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, movilidad espermática, deficiencia de eritrocitos, rechazo de injerto, enfermedades pulmonares, enfermedades respiratorias y afecciones isquémicas y otras enfermedades y trastornos asociados con las fosfoinosítido-3-quinasas, PI3K, en el que el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula (I) a un sujeto que lo necesita.

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

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

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

Descripción detallada de la invención:

En los párrafos siguientes se proporcionan las definiciones de los diversos restos químicos que forman los compuestos según la invención y se pretende aplicarlas de forma uniforme a lo largo de la memoria descriptiva y en las reivindicaciones siempre que una definición expresamente establecida de otra forma no proporcione una definición más amplia.

«Alquilo C₁-C₆» se refiere a grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Este término está representado por grupos como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, n-hexilo y similares.

«Alcoxi» indica un grupo alquilo C₁-C₆ unido al resto de la molécula por un átomo de oxígeno.

«Alquenilo C₂-C₆» se refiere a grupos alquenilo que preferiblemente tienen de 2 a 6 átomos de carbono y tienen al menos 1 o 2 sitios de insaturación alquenilo.

«Ariilo» o «ariilo C₆-C₁₈» se refiere a un grupo carbocíclico aromático de seis átomos de 6 a 18, preferiblemente de 6 a 14 átomos de carbono con un único anillo (p. ej., fenilo).

«Heteroarilo» o «heteroarilo C₆-C₁₈» se refiere a cualquier grupo aromático que comprende de 6 a 18, preferiblemente de 3 a 5 átomos de carbono, e interrumpido por uno o varios heteroátomos seleccionados entre N, O, S. Se refiere más específicamente a un grupo heteroaromático monocíclico. Entre los ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos se incluyen peridilo e imidazolilo.

«Cicloalquilo C₃-C₈» se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un anillo único (p. ej., ciclohexilo) o varios anillos condensados. Cicloalquilo C₃-C₈ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares.

- «Heterocicloalquilo» o «heterocicloalquilo C₃-C₈» se refiere a un grupo cicloalquilo C₃-C₈ según la definición anterior, en el que hasta 3 átomos de carbono se han sustituido por heteroátomos elegidos entre el grupo compuesto por O, S (S o SO₂), NR, definiéndose R como hidrógeno, metilo, acetilo, acilo (COCH₂N(Me)₂) o sulfona (SO₂Me). Heterocicloalquilo incluye más preferiblemente pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, imidazolidina, pirazolidina, tetrahidropirano, 1,1-dioxo-tetrahydro-tiopirano, tetrahidrofurano, tetrahidrotiopirano, 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano y similares.
- «Amino» se refiere al grupo -NRR' donde cada R y R' es independientemente hidrógeno o «alquilo C₁-C₆» o «arilo» o «heteroarilo» o «cicloalquilo» o «heterocicloalquilo», y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocíclico de 3 a 8 átomos como se define anteriormente.
- «Aminoalquilo (C₁-C₆)» se refiere a grupos alquilo (C₁-C₆) que tienen un sustituyente amino, incluyendo dimetilaminometilo, 2-(1-pirrolidinil)etilo y similares.
- «Halógeno» se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.
- «Alcoxicarbonilo» se refiere al grupo -C(O)OR, donde R se refiere a «arilo C₁-C₆».
- «Halogenoalquilo» se refiere a alquilo como se define anteriormente sustituido por al menos un átomo de halógeno, como trifluorometilo.
- «Acilo» se refiere al grupo -C(O)R donde R incluye H, «alquilo C₁-C₆», «arilo», «heteroarilo», «cicloalquilo C₃-C₈», «amino C₁-C₆» o «heterocicloalquilo». El grupo acilo es más preferiblemente -C(O)CH₃ o -C(O)CH₂N(CH₃)₂.
- «Grupo sulfona» se refiere al grupo -SO₂R donde R incluye H, «alquilo C₁-C₁₂», preferiblemente «alquilo C₁-C₆», «arilo», «heteroarilo», «cicloalquilo C₃-C₈», «amino», «alquilamino C₁-C₆», «aminoalquilo (C₁-C₆)» o «heterocicloalquilo». El grupo sulfona es más preferiblemente -SO₂CH₃.
- «Alquil-heteroarilo» se refiere a un heteroarilo sustituido por un grupo alquilo como 1-metil-1H-imidazol.
- «Alquil-heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆» se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆ que está unido a un heterocicloalquilo sustituido por un grupo alquilo como 1-metil-piperidin-4-ilmetilo.
- «Alquil-sulfonyl-heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆» se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆ que está unido a un heterocicloalquilo sustituido por un «grupo sulfona», donde R es un grupo alquilo como 1-metanosulfonyl-piperidin-4-ilmetilo.
- «Acil-heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆» se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆ que está unido a un heterocicloalquilo sustituido por un grupo acilo como 1-acetil-piperidin-4-ilmetilo.
- «Dialquilamino-acil-heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆» se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆ que está unido a un heterocicloalquilo sustituido con un grupo acilo donde R es un grupo dialquilamino como 2-dimetilamino-1-(4-metil-piperidin-1-il)-etanona.
- «Cicloalquil-alquilo C₁-C₆» se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆ que está unido a un grupo cicloalquilo C₃-C₈ como metilciclohexano o metilciclopentano.
- «Heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆» se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆ que está unido a un grupo heterocicloalquilo como 4-metil-piperidina o 4-metil-piperazina.
- «Hidroxi-cicloalquil-alquilo C₁-C₆» se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆ que está unido a un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido por un grupo hidroxilo como 4-metil-ciclohexanol.
- «Hidroxi-alquilo» se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆ que está unido a un grupo hidroxilo como butan-1-ol o etanol.
- «CO-alquil-heterocicloalquilo» se refiere a un grupo acilo donde R es un heterocicloalquilo sustituido por un grupo alquilo como 1-metil-piperazina.
- «Alquil-sulfonyl-heterocicloalquilo» se refiere a un heterocicloalquilo sustituido por un grupo sulfona donde R es un grupo alquilo como 1-metanosulfonyl-piperidina o 1-metanosulfonyl-piperazina.
- «Dimetilaminobencilo» se refiere a un grupo bencilo que porta un grupo dimetilamino como (Me)₂N-CH₂-fenilo.
- «Dialquilaminobencilo» se refiere a un grupo bencilo que porta un grupo dialquilamino.
- «Aril-alquilo C₁-C₆» se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆ que porta un grupo arilo como bencilo.
- «Alquil C₁-C₆-arilo» se refiere a un grupo arilo que porta un grupo alquilo C₁-C₆ como tolueno.
- «Halogenofenilo» se refiere a un fenilo sustituido por un grupo halógeno como fluorofenilo.
- «Sustituido o no»: a menos que esté limitado de otro modo por la definición del sustituyente individual, los grupos establecidos anteriormente, como grupos «alquilo», «alcoxi», «alquenilo», «alquinilo», «arilo», «heteroarilo», «cicloalquilo», «heterocicloalquilo» etc. pueden estar sustituidos opcionalmente con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por «halógeno», «alquilo C₁-C₆», «alquenilo C₂-C₆», «alquinilo C₂-C₆», «cicloalquilo», «heterocicloalquilo», «arilo», «amino», «amonio», «acilo», «heteroarilo», «alcoxi», «carboxi», sulfona, oxi, dioxi, halogenoalquilo, ciano, hidroxilo, mercapto, nitro y similares.
- «Sales o complejos farmacéuticamente aceptables» se refiere a sales o complejos de los compuestos identificados a continuación de fórmula (I) que retienen la actividad biológica deseada. Entre los ejemplos de estas sales se incluyen, pero sin limitaciones, sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (p. ej., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares) y sales formadas con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pámico, ácido algínico, ácido poliglútamico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico y ácido poligalacturónico. Dichos compuestos también pueden administrarse como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por los expertos en la materia, que específicamente incluyen la sal de amonio cuaternario de fórmula -NR₄⁺Z⁻, donde R, R' y R'' son independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquil arilo C₁-C₆, alquil heteroarilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y Z es un contraión, como cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato,

sulfonato, fosfato o carboxilato (como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, cinamato, mandelato y difenilacetato).

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

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

15 Los compuestos de la presente invención son útiles, por tanto, para el tratamiento y prevención de trastornos autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, infecciones bacterianas o víricas, alergia, asma, pancreatitis, insuficiencia multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, movilidad espermática, deficiencia de eritrocitos, rechazo de injertos o lesiones pulmonares.

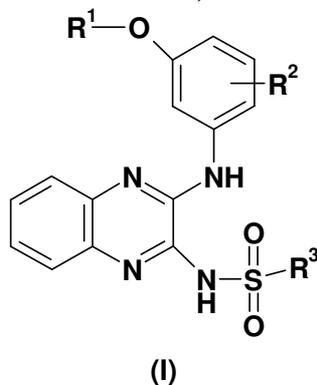
20 La fórmula general (I) según la presente invención también comprende sus tautómeros, isómeros geométricos, formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racemato, así como las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas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

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

35 En particular, los inventores han encontrado sorprendentemente que mediante el uso de compuestos de la invención será posible inhibir las fosfatoinositidos-3-quinasas (PI3K) y además modular, y en particular inhibir, la acción de Akt. Los inventores encontraron que mediante esta estrategia uno puede lograr efectos positivos sobre, es decir, se pueden prevenir o tratar, las enfermedades mencionadas en este documento; en particular se pueden tratar de este modo cánceres, y especialmente, cánceres hematopoyéticos. Esto será aparente a partir de los ejemplos descritos a continuación.

Los compuestos según la fórmula (I) son adecuados para su uso como medicamentos, en particular para el tratamiento como se menciona a continuación.

45 En una realización, la invención proporciona compuestos quinoxalina de fórmula (I):



donde:

50 R¹ se selecciona entre H; alquilo C₁-C₆;

R² se selecciona entre (CH₂)_m-R⁴, CO-R⁴;

R³ se selecciona entre un grupo metilo, etilo, butilo o propilo, o R³ es un grupo imidazol o piridina, opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C₁-C₄ o R³ es un grupo fenilo, opcionalmente sustituido por al menos un átomo de

halógeno o aminoalquilo (C₁-C₆), R⁴ se selecciona entre hidroxilo; alcoxi C₁-C₆; ; cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

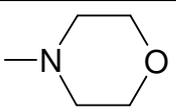
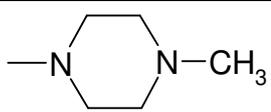
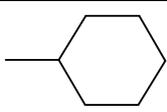
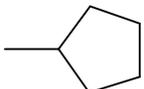
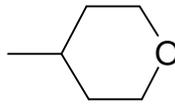
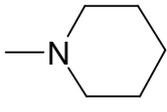
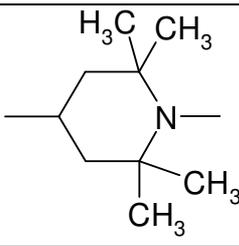
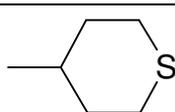
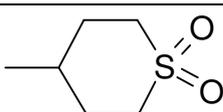
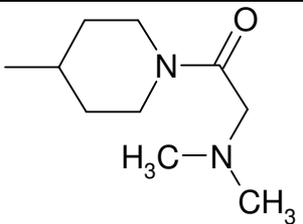
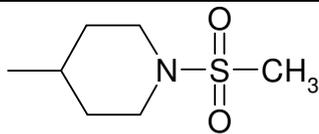
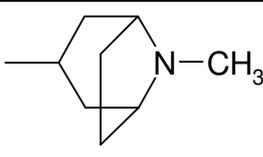
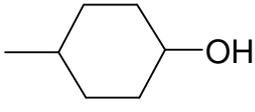
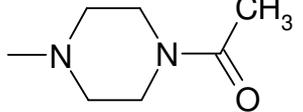
R⁴ se selecciona entre alcoxi C₁-C₆; o heterocicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido

5 m es 1 o 2; así como sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 R¹ es preferiblemente alquilo C₁-C₆. R² es preferiblemente (CH₂)_m-R⁴. R² es especialmente CH₂R⁴. R² está preferiblemente en posición para con respecto al grupo R¹-O.

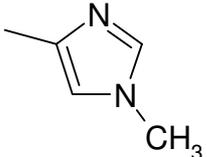
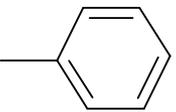
En otra realización específica, la invención proporciona compuestos quinoxalina de fórmula (I) donde R¹ es metilo.

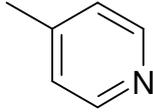
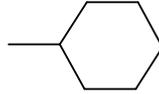
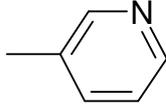
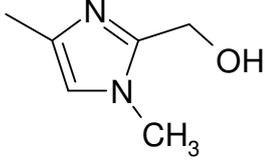
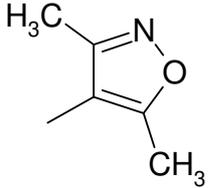
15 En general, R⁴ y R^{4'} se seleccionan preferiblemente de forma independiente entre los siguientes grupos:

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  | |

En general, R³ se selecciona preferiblemente entre los siguientes grupos:

20

| | | |
|---|---|--|
|  | | |
| |  | |

| | | |
|---|--|--|
| |  | |
| | |  |
|  | | |
| | | |
| | | |
|  | | |
| | | |
| | | |
| |  | |
|  | | |
| | |  |
| | | |
| | | |

En otra realización específica, la invención proporciona compuestos quinoxalina de fórmula (I), donde R³ se selecciona entre alquilo C₁-C₄; fenilo; dichos grupos pueden estar sustituidos o no, y más específicamente sustituidos por al menos un átomo de halógeno o un grupo aminoalquilo (C₁-C₆).

5 Si cualquiera de los grupos R¹, R², R³, m aparece más de una vez en un compuesto químico, estos son independientes entre sí.

10 Cuando R³ es un grupo alquilo C₁-C₄, incluye más específicamente un grupo metilo, etilo, butilo o propilo.

Cuando R³ es un fenilo, puede estar sustituido más específicamente por al menos un átomo de halógeno, en particular flúor, o un grupo aminoalquilo (C₁-C₆), en particular dimetilamino metilo. Entre los ejemplos de fenilo sustituido se incluyen 4-fluorofenilo y 4-dimetilaminometilfenilo.

15 En una realización en particular, la invención proporciona compuestos quinoxalina de fórmula (I) donde R² es (CH₂)_m-R⁴, donde m es 1 o 2.

En otra realización específica, la invención proporciona compuestos quinoxalina de fórmula (I), donde R^2 es $(CH_2)_m$ - R^4 , donde R^4 es un grupo hidroxilo, cicloalquilo C_3 - C_8 o heterocicloalquilo C_3 - C_8 , más en particular, siendo m 1 o 2 y más específicamente siendo m 1.

5 Según esta realización específica, cuando R^4 es un grupo cicloalquilo C_3 - C_8 , es preferiblemente un grupo ciclohexilo o ciclopentilo, que está opcionalmente sustituido, y más específicamente sustituido por hidroxilo, como un grupo 4-hidroxiciclohexilo.

10 Según esta realización específica, cuando R^4 es un grupo heterocicloalquilo C_3 - C_8 , se selecciona preferiblemente entre piperazina, morfolina, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidina y 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano, opcionalmente sustituidos. Dichos sustituyentes son más preferiblemente al menos un grupo alquilo, acilo, sulfona o dioxo. Entre los ejemplos de grupos heterocicloalquilo sustituidos se incluyen 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo o 1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilo.

15 Aún en otra realización específica, la invención proporciona compuestos quinoxalina de fórmula (I), donde R^2 es CO - R^4 , en donde R^4 es un grupo alcoxi C_1 - C_6 ; o heterocicloalquilo C_3 - C_8 , estando dichos grupos opcionalmente sustituidos.

Según esta realización específica, cuando R^4 es un grupo alcoxi C_1 - C_6 , es más preferiblemente un grupo metoxi o etoxi.

20 Según esta realización específica, cuando R^4 es un grupo heterocicloalquilo C_3 - C_8 , se selecciona preferiblemente entre piperazina, morfolina, tetrahidropirano y piperidina, y más preferiblemente un grupo piperazina o morfolina, opcionalmente sustituido por un grupo alquilo (p. ej., metilo), acilo o alquilsulfonilo. Entre los ejemplos de grupos heterocicloalquilo sustituidos se incluyen 1-acetilpiperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo o 4-metilpiperazin-1-ilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo.

25 En otra realización específica, la invención proporciona compuestos quinoxalina de fórmula (I) donde R^1 es metilo; R^2 y R^3 son como se define anteriormente, incluidas cualquiera de las realizaciones específicas y combinaciones de las mismas.

Según realizaciones preferidas, los compuestos según la invención corresponden a la fórmula general (I), donde:

30 - R^1 es metilo; y/o

- R^2 es $(CH_2)_m$ - R^4 , donde R^4 es un grupo hidroxilo, cicloalquilo C_3 - C_8 o heterocicloalquilo C_3 - C_8 , más en particular siendo m 1 o 2 o 3, y más específicamente siendo m 2, y más en particular donde R^4 es como se define anteriormente; o R^2 es CO - R^4 , en donde R^4 es un grupo alcoxi C_1 - C_6 o heterocicloalquilo C_3 - C_8 , y más en particular R^4 y R^4 son como se define anteriormente; y/o

35 - R^3 se selecciona entre un grupo alquilo C_1 - C_4 ; fenilo; y heteroarilo, y más en particular, donde R^3 es como se define anteriormente.

En una realización más preferida, R^2 se selecciona entre:

40 - CH_2 -metilpiperazina, - CH_2 -tetrahidropirano, - CH_2 -1,1-dioxo-tetrahidrotiopirano,

- CH_2 -tetrahidrotiopirano, - $COOMe$, - CO -metilpiperazina, - CO -morfolino,

45 - $COOH$, - CH_2 -metilpiperidina, - CH_2 -acetilpiperidina, hidroxietilo, - CH_2 -metilpiperazina, - CH_2 -tetrahidropirano, - CH_2 -morfolino, - CH_2 -ciclohexano, - CH_2 -ciclohexanol, hidroximetilo, - CH_2 -1,2,2,6,6-pentametilpiperidina, - CH_2 -dimetilamino-acetil-piperidina, - CH_2 -piperidin-metanosulfonilo, - CH_2 -(1R,5S)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octilo y - CH_2 -ciclopentano.

50 1.1. cuando R^3 es metilimidazol sustituido, como metilimidazol sustituido por CH_2 - $N(Me)_2$, R^2 se selecciona entre $COOMe$, hidroximetilo, - CH_2 -metilpiperidina, - CH_2 -1,2,2,6,6-pentametilpiperidina, - CH_2 -acetilpiperidina, - CH_2 -dimetilamino-acetil-piperidina, - CH_2 -piperidin-metanosulfonilo, - CH_2 -tetrahidropirano, - CH_2 -(1R,5S)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, - CH_2 -tetrahidrotiopirano, - CH_2 -1,1-dioxo-tetrahidro-tiopirano, - CH_2 -ciclohexano, - CH_2 -ciclohexanol y - CH_2 -ciclopentano.

2.1. cuando R^3 es metilo, R^2 se selecciona entre $COOMe$, - CH_2 -metilpiperidina, - CH_2 -acetilpiperidina, - CO -morfolino, - CH_2 -tetrahidropirano y - CH_2 -ciclohexano.

55 3.1. cuando R^3 es piridina, R^2 se selecciona entre $COOMe$, CO -metilpiperazina, CO -morfolino, $COOH$, - CH_2 -metilpiperidina, - CH_2 -acetilpiperidina, hidroxietilo, - CH_2 -metilpiperazina, - CH_2 -tetrahidropirano, - CH_2 -morfolino, - CH_2 -ciclohexano y - CH_2 -ciclohexanol.

60 4. cuando R^3 es un dialquilamino-bencilo, R^2 se selecciona entre hidroxilo-cicloalquil-alquilo C_1 - C_6 , cicloalquil-alquilo C_1 - C_6 y heterocicloalquil-alquilo C_1 - C_6 , donde el heterocicloalquilo se selecciona entre un heterocicloalquilo de 6 átomos que porta al menos un heteroátomo seleccionado entre S, O.

4.1. cuando R^3 es dimetilamino-bencilo, R^2 se selecciona entre - CH_2 -ciclohexanol, - CH_2 -ciclohexano, - CH_2 -1,1-dioxo-tetrahidro-tiopirano, - CH_2 -tetrahidrotiopirano y - CH_2 -tetrahidropirano.

65

5. cuando R³ es un halogenofenilo, R² se selecciona entre alquil-heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆ y heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆, donde el heterocicloalquilo se selecciona entre un heterocicloalquilo de 6 átomos que porta al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O.

5.1. cuando R³ es fluorofenilo, R² se selecciona entre -CH₂-metilpiperazina y -CH₂-tetrahidropirano.

En una realización más preferida R² y R³ son como anteriormente y R¹ es igual a metilo.

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

- 10 4-metoxi-2-[(3-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]amino)quinoxalin-2-il]amino]benzoato de metilo
 4-metoxi-2-[(3-[(piridin-3-ilsulfonil)amino]quinoxalin-2-il]amino)benzoato de metilo
 4-metoxi-2-[(3-[(metilsulfonil)amino]quinoxalin-2-il]amino)benzoato de metilo
 N-[3-[(3-metoxi-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]piridin-3-sulfonamida
 15 N-[3-[(3-metoxi-5-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]amino)quinoxalin-2-il]piridin-3-sulfonamida
 N-[3-[(3-metoxi-5-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]amino)quinoxalin-2-il]metanosulfonamida
 N-[3-[(5-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)fenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 N-[3-[(5-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)fenil]amino)quinoxalin-2-il]metanosulfonamida
 N-[3-[(5-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)fenil]amino)quinoxalin-2-il]piridin-3-sulfonamida
 20 4-fluoro-N-[3-[(5-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)fenil]amino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida
 N-[3-[(5-metoxi-2-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 N-[3-[(5-metoxi-2-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]piridin-3-sulfonamida
 N-[3-[(5-metoxi-2-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]metanosulfonamida
 N-[3-[(5-metoxi-2-[(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)metil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfon-
 25 amida
 N-[3-[(5-metoxi-2-[(1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 N-[3-[(2-(ciclohexilmetil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]piridin-3-sulfonamida
 N-[3-[(2-(ciclohexilmetil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 30 N-[3-[(2-(ciclohexilmetil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]metanosulfonamida
 N-[3-[(2-[(4-hidroxiciclohexil)metil]-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 N-[3-[(2-[(4-hidroxiciclohexil)metil]-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]piridin-3-sulfonamida
 N-[3-[(2-(ciclopentilmetil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 N-[3-[(5-metoxi-2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)fenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 35 N-[3-[(2-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 N-[3-[(2-(2-hidroxietyl)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]piridin-3-sulfonamida
 N-[3-[(2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 N-[3-[(2-(2-hidroxi-1-(hidroximetil)etyl)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 40 N-[3-[(2-isopropil-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 N-[3-[(2-[3-(dimetilamino)propil]-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 4-[(3-[(2-(2-hidroxietyl)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]amino)sulfonil]-N,N-dimetilbenzamida
 1-óxido de N-[3-[(2-(2-hidroxietyl)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]-6-metilpiridin-3-sulfonamida
 4-ciano-N-[3-[(2-(2-hidroxietyl)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida
 45 N-[3-[(2-(2-hidroxietyl)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 4-fluoro-N-[3-[(2-(2-hidroxietyl)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida
 N-[3-[(2-(2-hidroxietyl)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]metanosulfonamida
 N-[3-[(2-(2-hidroxietyl)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]etanosulfonamida
 N-[3-[(2-(2-hidroxietyl)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]propano-1-sulfonamida
 50 N-[3-[(5-metoxi-2-[2-(metilsulfonil)etil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 3-(4-[(3-[(2-(2-hidroxietyl)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]amino)sulfonil]fenil]propanoato de metilo
 N-[3-[(2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida
 N-[3-[(2-(2-hidroxietyl)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida
 N-[3-[(5-metoxi-2-[2-(metilsulfonil)etil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]metanosulfonamida
 55 N-[3-[(2-(2-hidroxietyl)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]ciclohexanosulfonamida
 N-[3-[(2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]metanosulfonamida
 2-[(dimetilamino)metil]-N-[3-[(2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfon-
 amida
 N-[3-[(2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]etanosulfonamida
 60 N-[3-[(2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]propano-1-sulfonamida
 N-[3-[(2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]propano-2-sulfonamida
 N-[3-[(5-metoxi-2-[2-(metilsulfonil)etil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]etanosulfonamida
 N-[3-[(5-metoxi-2-[2-(metilsulfonil)etil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]propano-2-sulfonamida
 N-[3-[(5-metoxi-2-[2-(metilsulfonil)etil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]propano-1-sulfonamida
 65 N-[3-[(5-metoxi-2-[2-(metilsulfonil)etil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida

- N-[3-({5-metoxi-2-[2-(metilsulfonil)etil]fenil}amino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida
 1,1-dióxido de N-(3-{{2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il}tetrahidrotiofeno-3-sulfonamida
 N-[3-({5-metoxi-2-[2-(metilsulfonil)etil]fenil}amino)quinoxalin-2-il]-3-(metiltio)propano-1-sulfonamida
 N-(3-{{2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il}-3-(metiltio)propano-1-sulfonamida
 5 N-[3-({5-metoxi-2-[2-(metilsulfonil)etil]fenil}amino)quinoxalin-2-il]-3-(metilsulfonil)propano-1-sulfonamida
 N-(3-{{2-(3-hidroxipropil)-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il}-3-(metilsulfonil)propano-1-sulfonamida
 N-(3-{{2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il}-3-(metilsulfonil)propano-1-sulfonamida
 N-(3-{{5-metoxi-2-(2-metoxietil)fenil}amino)quinoxalin-2-il}-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 1,1-dióxido de N-(3-{{2-(3-hidroxipropil)-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il}tetrahidrotiofeno-3-sulfonamida
 10 2-[(dimetilamino)metil]-N-[3-({5-metoxi-2-[2-(metilsulfonil)etil]fenil}amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 4-{{3-{{2-(3-hidroxipropil)-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il}amino}sulfonil]piperidin-1-carboxilato de bencilo
 N-[3-({5-metoxi-2-[3-(metilsulfonil)propil]fenil}amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-(2-hidroxietil)-3-metoxi-5-{{3-{{3-(metilsulfonil)propil}sulfonil}amino)quinoxalin-2-il}amino)quinoxalin-2-il}benzamida
 15 2-(hidroxietil)-N-(3-{{2-(3-hidroxipropil)-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il}-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-(3-{{2-(3-hidroxipropil)-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il}-1-metil-2-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-[3-{{2-[(2*R*,2*S*)-2,3-dihidroxipropil]-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-(3-{{5-metoxi-2-(2-metoxietil)fenil}amino)quinoxalin-2-il}-1-metil-2-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-[3-({5-metoxi-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}amino)quinoxalin-2-il]piridin-3-sulfonamida
 20 4-fluoro-N-[3-({5-metoxi-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}amino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida
 N-(3-{{5-metoxi-2-(morfolin-4-ilmetil)fenil}amino)quinoxalin-2-il}piridin-3-sulfonamida
 4-[(dimetilamino)metil]-N-[3-{{2-[(4-hidroxiciclohexil)metil]-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida
 4-[(dimetilamino)metil]-N-[3-{{2-[(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)metil]-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida
 25 4-[(dimetilamino)metil]-N-(3-{{5-metoxi-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)fenil}amino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida
 N-(3-{{2-(ciclohexilmetil)-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il}-4-[(dimetilamino)metil]bencenosulfonamida
 4-[(dimetilamino)metil]-N-(3-{{5-metoxi-2-(tetrahydro-2*H*-tiopiran-4-ilmetil)fenil}amino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida
 4-[(dimetilamino)metil]-N-(3-{{2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida
 30 4-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]-N-(3-{{2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida
 N-(3-{{2-(hidroximetil)-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il}-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-[3-{{3-metoxi-5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}amino)quinoxalin-2-il]piridin-3-sulfonamida
 N-(3-{{2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il}-4-(3-hidroxipropil)bencenosulfonamida
 4-(2-hidroxietoxi)-N-(3-{{2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida
 35 N-[3-{{3-[(dimetilamino)metil]-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-[3-{{5-metoxi-2-{{1-(metilsulfonil)piperidin-4-il}metil}fenil}amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-(3-{{2-(3-hidroxipropil)-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il}piperidin-4-sulfonamida
 N-(3-{{5-metoxi-2-(2-metoxietil)fenil}amino)quinoxalin-2-il}piperidin-4-sulfonamida
 N-(3-{{5-metoxi-2-(2-metoxietil)fenil}amino)quinoxalin-2-il}-1-(metilsulfonil)piperidin-4-sulfonamida
 40 N-(3-{{3-(3-hidroxipropil)-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il}-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 2-[(dimetilamino)metil]-N-(3-{{5-metoxi-2-(2-metoxietil)fenil}amino)quinoxalin-2-il}-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-(3-{{3-metoxi-5-(metoximetil)fenil}amino)quinoxalin-2-il}-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-(3-{{3-(hidroximetil)-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il}-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-(3-{{3-metoxi-5-(2-metoxietil)fenil}amino)quinoxalin-2-il}-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 45 N-(3-{{3-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il}-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 2-[(dimetilamino)metil]-N-(3-{{3-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il}-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida

Los compuestos de la presente invención son útiles como medicamentos. Pueden usarse para el tratamiento de trastornos autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, infecciones bacterianas o víricas, alergia, asma, pancreatitis, insuficiencia multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, movilidad espermática, deficiencia de eritrocitos, rechazo de injerto o lesiones pulmonares.

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

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

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

Aún en otra realización según la invención, los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento de la deficiencia de eritrocitos como anemia, incluida anemia hemolítica, anemia aplásica y anemia hipoplásica congénita.

5 Aún en otra realización según la invención, los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento de cánceres que incluyen cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), neoplasias malignas de células B, cánceres hematopoyéticos como linfomas, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, linfomas de células T (LLC-T, LLA-T, LCCT), linfomas de células B (LLC-B), linfoma de células del manto (LCM), leucemias, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LLC), mielomas, mieloma múltiple, plasmocitomas, macroglobulinemia de Waldenstroem, síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, 10 leucemias mielomonocíticas crónicas, leucemia mielomonocítica juvenil, cáncer pancreático, cáncer de endometrio, cáncer de ovarios, cáncer de vejiga, seminomas, cáncer de tiroides, cáncer de mama, glioblastoma multiforme, carcinoma mamario, cánceres gástricos, y linfomas, cánceres de pulmón, próstata, hígado, colon, mama, riñón, cerebro, piel incluido melanoma maligno, testículos u ovarios, o leucemias, incluidas leucemias mieloides y linfocíticas, trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple mielógeno, melanoma metastásico y melanoma maligno y sarcoma de Kaposi. 15

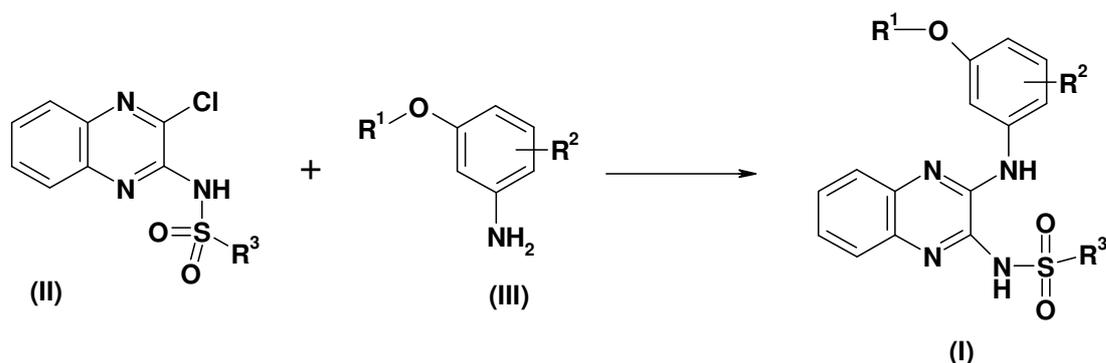
Aún en otra realización según la invención, los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, choque anafiláctico, fibrosis, psoriasis, enfermedades alérgicas, asma, ictus o afecciones isquémicas, isquemia-reperusión, agregación/activación plaquetaria, atrofia/hipertrofia de músculo 20 esquelético, reclutamiento de leucocitos en tejido canceroso, angiogénesis, invasión metastásica, en particular melanoma, sarcoma de Kaposi, infecciones bacterianas y víricas agudas y crónicas, septicemia, trasplante, rechazo de injerto, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, fibrosis renal progresiva, lesiones endoteliales y epiteliales en el pulmón o en general inflamación de las vías respiratorias.

25 Aún en otra realización según la invención, se describe un método de prevención y/o tratamiento de enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos, infecciones bacterianas y víricas, alergia, asma, pancreatitis, insuficiencia multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, movilidad espermática, deficiencia de eritrocitos, rechazo de injerto, lesiones pulmonares, enfermedades respiratorias y afecciones isquémicas, preferiblemente enfermedad pulmonar obstructiva 30 crónica, choque anafiláctico, fibrosis, psoriasis, enfermedades alérgicas, asma, ictus o afecciones isquémicas, isquemia-reperusión, agregación/activación plaquetaria, atrofia/hipertrofia de músculo esquelético, reclutamiento de leucocitos en tejido canceroso, angiogénesis, invasión metastásica, en particular melanoma, sarcoma de Kaposi, infecciones bacterianas y víricas agudas y crónicas, septicemia, trasplante, rechazo de injerto, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, fibrosis renal progresiva, lesiones endoteliales y epiteliales en el pulmón o en general inflamación de 35 las vías respiratorias, que comprende la administración a un sujeto de una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula (I) en una forma farmacéutica adecuada y en una vía de administración adecuada.

40 Aún en otra realización según la invención, se describe un método de prevención y/o tratamiento del cáncer, en particular cáncer hematopoyético, que comprende la administración a un sujeto de una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula (I) en una forma farmacéutica adecuada y en una vía de administración adecuada.

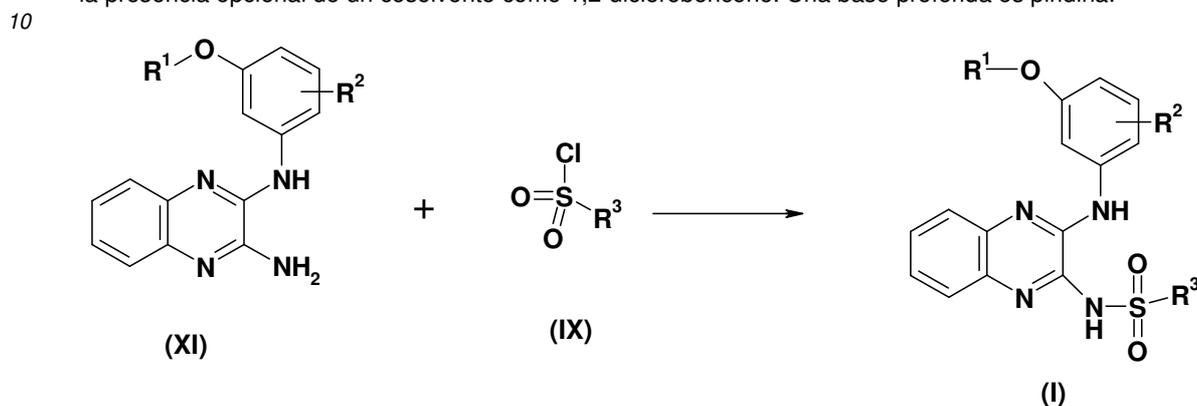
Dentro del contexto de la invención, el término tratamiento indica tratamiento curativo, sintomático o preventivo. Los 45 compuestos de la invención se pueden usar en sujetos, en particular en humanos, con enfermedad existente, incluidos estadios tempranos o tardíos de progresión de la enfermedad. Los compuestos de la invención no curarán necesariamente al paciente que tiene la enfermedad, sino que retrasarán o ralentizarán la progresión o impedirán la progresión adicional de la enfermedad, mejorando por tanto la afección del paciente. Los compuestos de la invención se pueden administrar también a aquellos que no tengan las enfermedades, pero aunque las desarrollarían normalmente o estarían en riesgo elevado de sufrirlas, no las desarrollarán. El tratamiento también incluye retrasar el 50 desarrollo de la enfermedad en un sujeto que finalmente desarrollará la enfermedad o que estaría en riesgo de sufrir la enfermedad debido a la edad, antecedentes familiares, anomalías genéticas o cromosómicas, y/o debido a la presencia de uno o más marcadores biológicos para la enfermedad, como una mutación genética conocida en tejidos o fluidos. Al retrasar el inicio de la enfermedad, los compuestos de la invención han impedido que el sujeto enferme durante el periodo en el que el normalmente habría contraído la enfermedad o reducen la tasa de desarrollo de la enfermedad o de algunos de sus efectos, si no fuera por la administración de los compuestos de la invención hasta el momento en que el sujeto contrae finalmente la enfermedad. El tratamiento también incluye la administración de los 55 compuestos de la invención a aquellos sujetos que se cree están predispuestos a la enfermedad. En el tratamiento de las enfermedades anteriores, los compuestos de la invención se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. 60

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



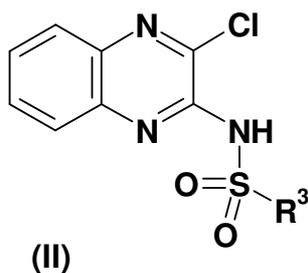
donde R¹, R² y R³ son como se define anteriormente.

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



donde R¹, R² y R³ son como se define anteriormente.

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



donde R³ es como se define anteriormente y más preferiblemente donde los compuestos de fórmula (II) son

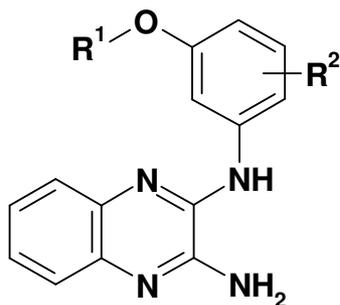
- 20 4-[[3-cloroquinoxalin-2-il]amino]sulfonyl)-N,N-dimetilbenzamida
 N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-[(4-fluoropiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida
 N-(3-cloro-2-quinoxalinil)bencenosulfonamida
 N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-fluorobencenosulfonamida
 N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-cianobencenosulfonamida
 25 N-(3-cloroquinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida
 N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 1-óxido de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-6-metilpiridin-3-sulfonamida
 (4-[[3-cloroquinoxalin-2-il]amino]sulfonyl)fenoxi)acetato de metilo
 3-4-[[3-cloroquinoxalin-2-il]amino]sulfonyl)fenil)propanoato de metilo
 4-amino-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida
 30 2-(benciloxi)-N-(3-[[3-cloroquinoxalin-2-il]amino]sulfonyl)fenil)acetamida
 N-(3-[[3-cloroquinoxalin-2-il]sulfonyl]fenil)-2-dimetilamino-amida

- N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-2-[(dimetilamino)metil]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 2-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-2-[(metilsulfonyl)metil]-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida
 5 N-(3-cloroquinoxalin-2-il)metanosulfonamida
 N-(3-cloroquinoxalin-2-il)etanosulfonamida
 N-(3-cloroquinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida
 N-(3-cloroquinoxalin-2-il)propano-2-sulfonamida
 N-(3-cloroquinoxalin-2-il)ciclohexanosulfonamida
 10 4-[[3-cloroquinoxalin-2-il]amino]sulfonil]piperidin-1-carboxilato de bencilo
 N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-(metiltio)propano-1-sulfonamida
 N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-(metilsulfonyl)propano-1-sulfonamida
 1,1-dióxido de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)tetrahidrotiofeno-3-sulfonamida
 acetato de 2-[(4-[[3-cloroquinoxalin-2-il]amino]sulfonil]fenil)amino]-2-oxoetil
 15 N-(4-[[3-cloroquinoxalin-2-il]sulfamoyl]fenil)-2-dimetiamino-acetamida

Son mucho más preferidos los siguientes compuestos:

- N-(3-[[2-(3-hidroxi)propil]-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-[3-([5-metoxi-2-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 20 2-[(dimetilamino)metil]-N-(3-[[2-(3-hidroxi)propil]-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-(3-[[5-metoxi-2-(2-metoxietil)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-[3-([5-metoxi-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]piridin-3-sulfonamida

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



(XI)

- 30 donde R¹ y R² son como se define anteriormente, incluidas las realizaciones particulares como se especifica anteriormente.

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

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

- 45 Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, vehículo, diluyente o excipiente empleado de forma convencional, pueden colocarse en forma de composiciones farmacéuticas y unidades de administración de las mismas, y en esta forma pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas con el mismo, todos para uso oral, o en forma de soluciones inyectables estériles para administración parenteral (incluyendo el uso subcutáneo). Estas composiciones farmacéuticas y formas de unidad de administración de las mismas pueden comprender compuestos en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y estas formas de unidad de

administración pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del principio activo acorde con el intervalo de dosis diaria previsto que se va a emplear.

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

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

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

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

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

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

Síntesis de los compuestos de la invención:

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

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones que aparecen a continuación:
min (minuto), **h** (hora), **g** (gramo), **mmol** (milimol), **p.f.** (punto de fusión), **eq** (equivalentes), **ml** (mililitro), **μl** (microlitros), **ACN** (acetonitrilo), **AcOH** (ácido acético), **CCl₄** (tetraclorocarbono), **CDCl₃** (cloroformo deuterado), **CsCO₃** (carbonato de cesio), **mCPBA** (ácido 3-cloro perbenzoico), **CuI** (yoduro de cobre), **DCM** (diclorometano), **DCE** (dicloroetano), **DIBAL-H** (hidruro de diisobutil aluminio), **DME** (dimetoxi etano), **DMA** (dimetilacetamida), **DMF** (dimetilformamida), **DMSO** (dimetil-sulfóxido), **DMSO-d₆** (dimetilsulfóxido deuterado), **Et₃N** (triethylamina), **EtOAc** (acetato de etilo), **EtOH** (etanol), **Et₂O** (éter dietílico), **HCl** (ácido clorhídrico), **HPLC** (cromatografía líquida de alta resolución), **iPrOH** (isopropanol), **K₂CO₃** (carbonato de potasio), **EM** (espectrometría de masas), **MgSO₄** (sulfato de magnesio), **NaHCO₃**

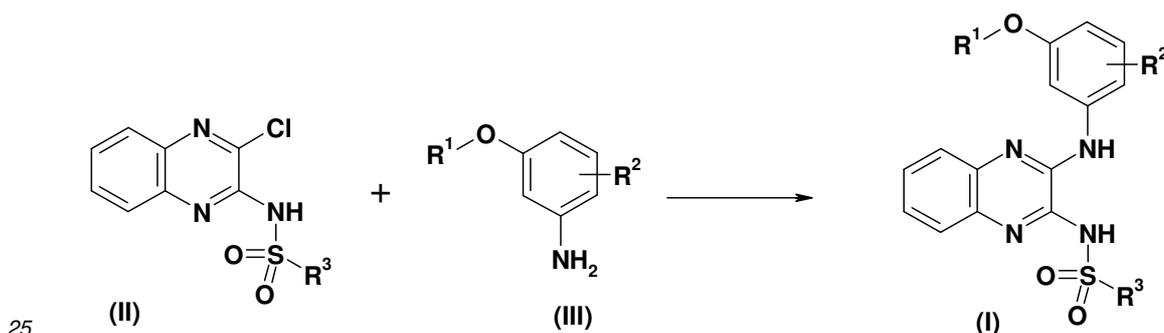
(bicarbonato de sodio), **MeOH**, (metanol), **NH₄Cl** (cloruro de amonio), **(NH₄)₂CO₃** (carbonato de amonio), **Nal** (yoduro de sodio), **Na₂SO₄**, (sulfato de sodio), **NMP** (N-metilpirrolidona), **RMN** (resonancia magnética nuclear), **MeOH** (metanol), **PI** (fosfoinosítido), **PI3K** (fosfoinosítido-3-quinasa), **PI(3)P** (fosfatidilinositol-3-monofosfato), **PI(3,4)P₂** (fosfatidilinositol-3,4-bisfosfato), **PI(3,4,5)P₃** (fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato), **PI(4)P** (fosfatidilinositol-4-fosfato), **PI(4,5)P₂** (fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato), **POCl₃** (oxicloruro de fósforo), **PtdIns** (fosfatidilinositol), **TDB pol** (7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno en poliestireno), **TFA** (ácido trifluoroacético), **THF** (tetrahidrofurano), **TLC** (cromatografía en capa fina), **TA** (temperatura ambiente), **tR** (tiempo de retención), **UPLC** (cromatografía líquida de ultra alta resolución).

Dependiendo de la naturaleza de R¹, R², R³ y R⁴, se pueden seleccionar diferentes estrategias de síntesis para la síntesis de compuestos de fórmula (I). En el proceso ilustrado en los siguientes esquemas, R¹, R², R³ y R⁴ son como se define anteriormente en la descripción.

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

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

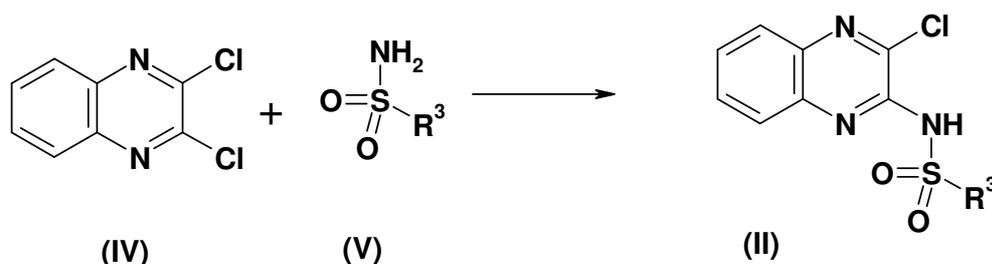
Esquema 1



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

Los compuestos cloro de fórmula (II), donde el sustituyente R³ es como se define anteriormente, se preparan a partir de compuestos dicloro de fórmula (IV) y sulfonamidas de fórmula (V), mediante protocolos químicos en fase líquida bien conocidos como se muestra en el esquema 2 a continuación (*Litvinenko y cols., 1994, Chemistry of heterocyclic compounds, 30 (3), 340-344*). En un procedimiento típico, la sustitución nucleofílica se realiza en un solvente apropiado como DMF o DMA en presencia de una base como K₂CO₃, Cs₂CO₃ o TDB pol. Dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos dicloro de fórmula (IV) y compuestos sulfonamida de fórmula (V), la reacción puede realizarse a diversas temperaturas en presencia o ausencia de Nal o CuI, mediante métodos térmicos tradicionales o usando tecnología de microondas como los descritos en este documento a continuación en los ejemplos.

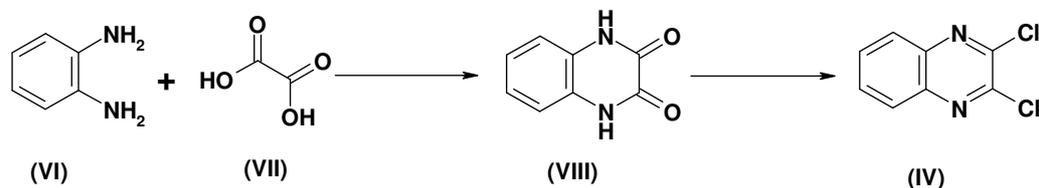
Esquema 2



Los compuestos dicloro de fórmula (IV) pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos bis amino de fórmula (VI) usando procedimientos convencionales conocidos por

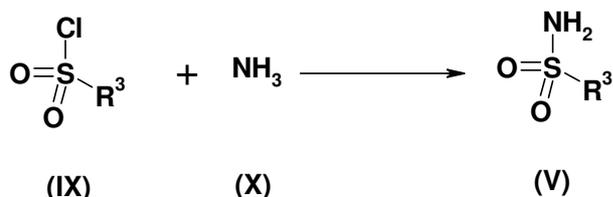
un experto en la materia, como se muestra en el esquema 3 a continuación. En un procedimiento típico, el primer paso se lleva a cabo en HCl acuoso a reflujo. En un paso posterior, una diiona de fórmula (VIII) se trata con POCl_3 en presencia de una base orgánica como Et_3N para obtener los compuestos dicloro esperados de fórmula (IV), como los descritos a continuación en este documento en los ejemplos.

5

Esquema 3

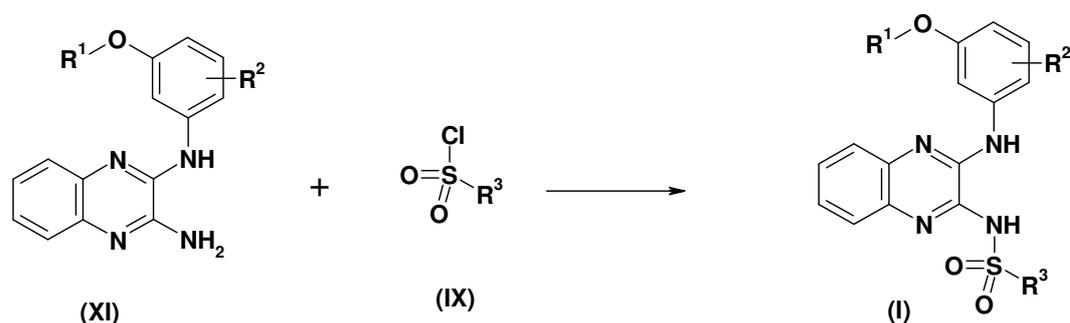
10 Las sulfonamidas de fórmula (V) pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o pueden prepararse a partir de los correspondientes cloruros de sulfonilo de fórmula (IX) usando procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia, como se muestra en el esquema 4 a continuación. En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

15

Esquema 4

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

25

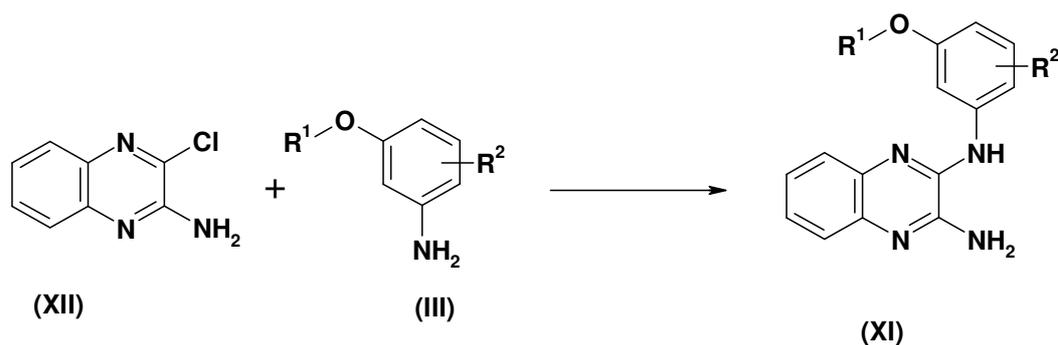
Esquema 5

30

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

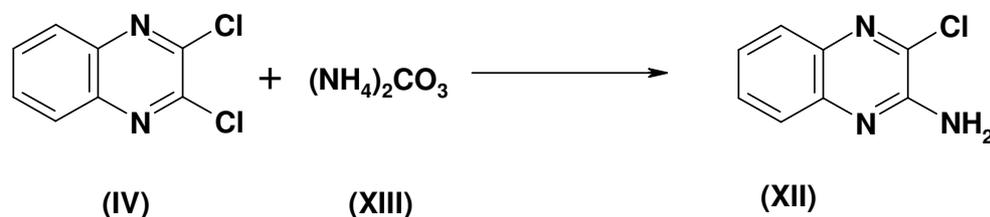
35

Esquema 6



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

Esquema 7



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

15 Las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se preparan fácilmente mediante la reacción de las formas ácidas con una base apropiada, normalmente un equivalente, en un cosolvente. Las bases típicas son hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidruro de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, benzatrina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, benetamina, dietilamina, piperazina y trometamina. La sal se aísla mediante concentración hasta sequedad o adición de un no solvente. En algunos casos, las sales pueden prepararse mezclando una solución del ácido con una solución del catión (etilhexanoato de sodio, oleato de magnesio), empleando un solvente en el que precipita la sal catiónica deseada, o puede aislarse por otra parte mediante la concentración y adición de un no solvente.

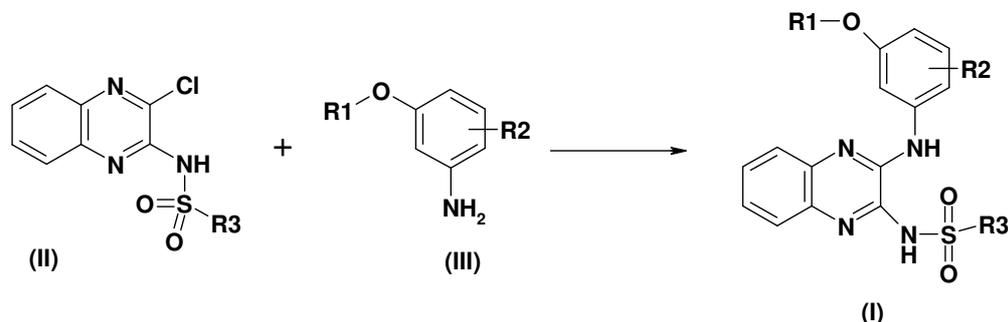
25 Según un proceso general adicional, los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en compuestos alternativos de fórmula (I), empleando técnicas de interconversión adecuadas bien conocidas por un experto en la materia.

30 Una persona experta en la materia conoce métodos adecuados de preparación para los compuestos y compuestos intermedios de la invención que deberían usarse. En general, la ruta de síntesis para cualquier compuesto individual de fórmula (I) dependerá de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la fácil disponibilidad de productos intermedios necesarios; siendo una vez más apreciados estos factores por los expertos en la materia. Para obtener información sobre todos los métodos de protección y desprotección, consulte Philip J. Kocienski, en «*Protecting Groups*», Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en «*Protective Groups in Organic Synthesis*», Wiley Interscience, 3ª Edición 1999.

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

45 El proceso para la preparación de compuestos quinoxalina según la fórmula (I), que comprende el paso de hacer reaccionar un derivado cloro de fórmula (II) con una anilina de fórmula (III) en un solvente apropiado como EtOH,

MeOH o agua en ausencia de base, o en presencia de un ácido como AcOH ya sea mediante métodos térmicos tradicionales o usando la tecnología de microondas se describe en este documento:



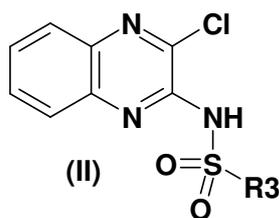
5

donde R¹, R² y R³ son como se define anteriormente.

10

Los compuestos cloro de fórmula (II), donde el sustituyente R³ es como se define anteriormente, se preparan a partir de compuestos dicloro de fórmula (IV) y sulfonamidas de fórmula (V), mediante protocolos químicos en fase líquida bien conocidos como se muestra en el esquema 2 a continuación (*Litvinenko y cols., 1994, Chemistry of heterocyclic compounds, 30 (3), 340-344*). En un procedimiento típico, la sustitución nucleofílica se realiza en un solvente apropiado como DMF o DMA en presencia de una base como K₂CO₃, Cs₂CO₃ o TDB pol. Dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos dicloro de fórmula (IV) y compuestos sulfonamida de fórmula (V), la reacción puede realizarse a diversas temperaturas en presencia o ausencia de NaI o CuI, mediante métodos térmicos tradicionales o usando tecnología de microondas como los descritos en este documento a continuación en los ejemplos.

15

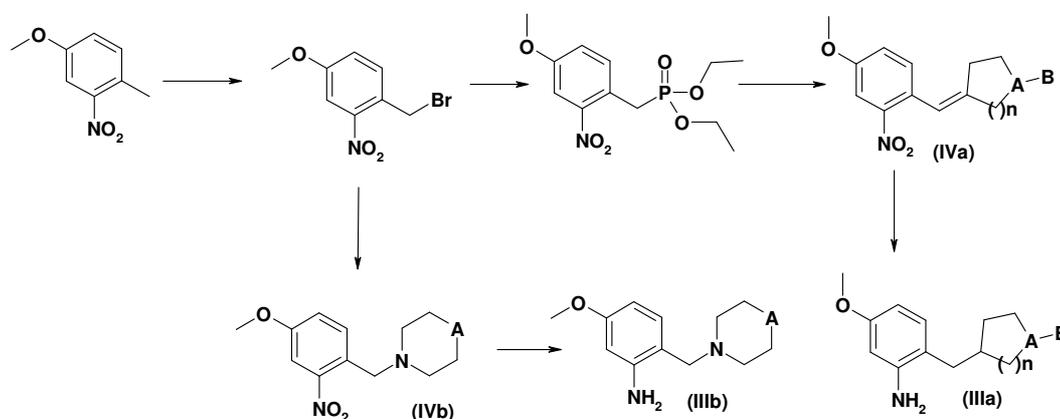


20 donde R³ es como se define anteriormente y también se describió anteriormente. El método para preparar los compuestos de fórmula (II) seleccionados entre la siguiente lista:

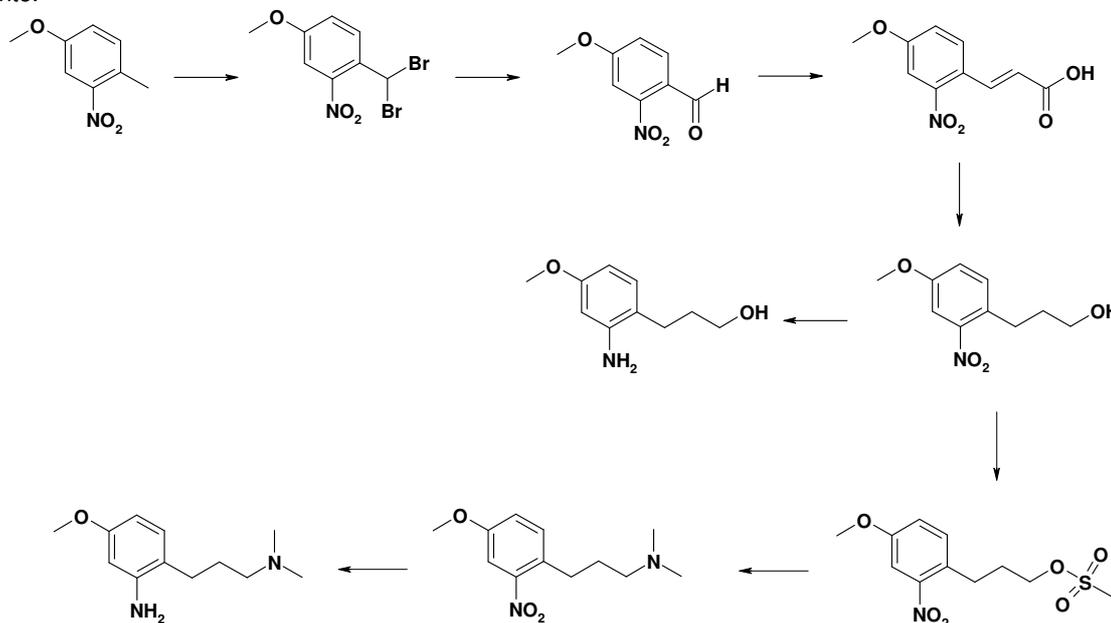
- 4-[[3-cloroquinoxalin-2-il]amino]sulfonil]-N,N-dimetilbenzamida
- N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-[(4-fluoropiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida
- N-(3-cloro-2-quinoxalinil)bencenosulfonamida
- 25 N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-fluorobencenosulfonamida
- N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-cianobencenosulfonamida
- N-(3-cloroquinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida
- N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
- 1-óxido de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-6-metilpiridin-3-sulfonamida
- 30 (4-[[3-cloroquinoxalin-2-il]amino]sulfonil]fenoxi)acetato de metilo
- 3-(4-[[3-cloroquinoxalin-2-il]amino]sulfonil]fenil)propanoato de metilo
- 4-amino-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida
- 2-(benciloxi)-N-(3-[[3-cloroquinoxalin-2-il]amino]sulfonil]fenil)acetamida
- N-(3-[[3-cloroquinoxalin-2-il]sulfamoil]fenil)-2-dimetilamino-amida
- 35 N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-2-[(dimetilamino)metil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
- 2-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
- N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-2-[(metilsulfonil)metil]-1H-imidazol-4-sulfonamida
- N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida
- N-(3-cloroquinoxalin-2-il)metanosulfonamida
- 40 N-(3-cloroquinoxalin-2-il)etanosulfonamida
- N-(3-cloroquinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida
- N-(3-cloroquinoxalin-2-il)propano-2-sulfonamida
- N-(3-cloroquinoxalin-2-il)ciclohexanosulfonamida
- 4-[[3-cloroquinoxalin-2-il]amino]sulfonil]piperidin-1-carboxilato de bencilo
- 45 N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-(metiltio)propano-1-sulfonamida
- N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-(metilsulfonil)propano-1-sulfonamida
- 1,1-dióxido de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)tetrahidrotiofeno-3-sulfonamida

acetato de 2-[(4-[[3-cloroquinoxalin-2-il]amino]sulfonyl)fenil]amino]-2-oxoetilo
N-(4-[[3-cloroquinoxalin-2-il]sulfamoyl]fenil)-2-dimetilamino-acetamida
se describe más en particular en los ejemplos.

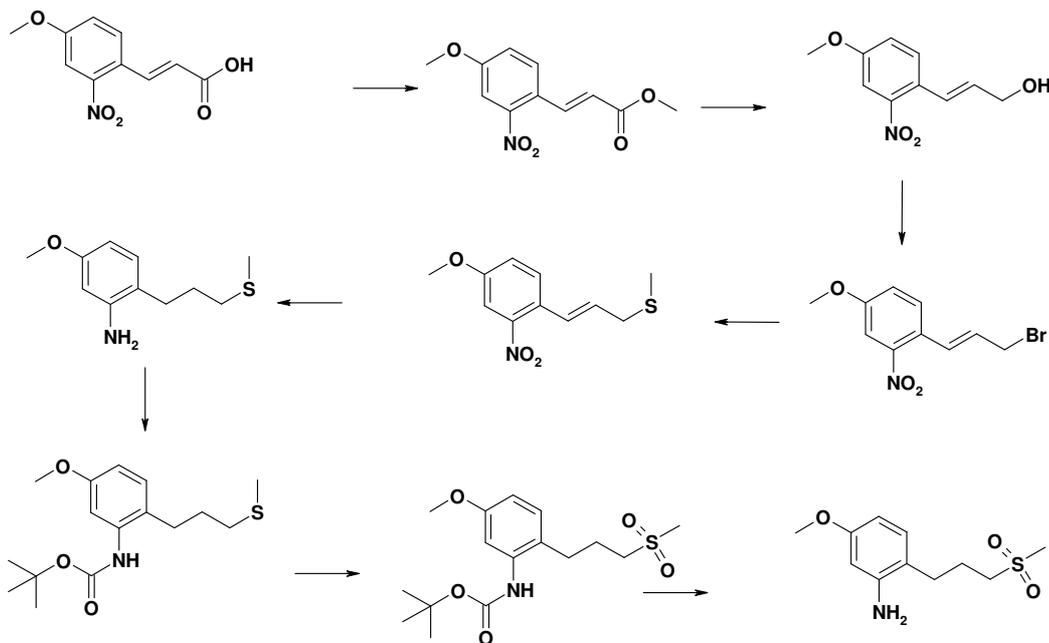
- 5 Los compuestos anilina III, donde los sustituyentes R¹ y R² son como se define anteriormente, pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos usando procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia. En particular, los compuestos anilina IIIa se pueden preparar mediante hidrogenación catalítica de productos IVa de la reacción de Horner-Wittig obtenidos a partir de dietil-(4-metoxi-2-nitrobenzil)fosfonato, obtenido este último a partir de una reacción de Arbuzov (Bioorg. Med. Chem, 2005)
- 10 en 1-(bromometil)-4-metoxi-2-nitrobenzoceno (Bioorg. Chem, 2002) como se describe en el siguiente esquema. Los compuestos anilina IIIa se pueden derivatizar adicionalmente usando procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia. En los compuestos anilina IIIa, A se selecciona entre C o los heteroátomos se seleccionan entre N, S, SO₂, O, n es igual a 1 o 2 y B se selecciona entre H, OH, alquilo C₁-C₆, acilo, acetilo o sulfona.
- 15 En particular, los compuestos anilina IIIb, donde el sustituyente A es como se define anteriormente, pueden prepararse mediante hidrogenación catalítica de compuestos nitro IVb obtenidos usando procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia.



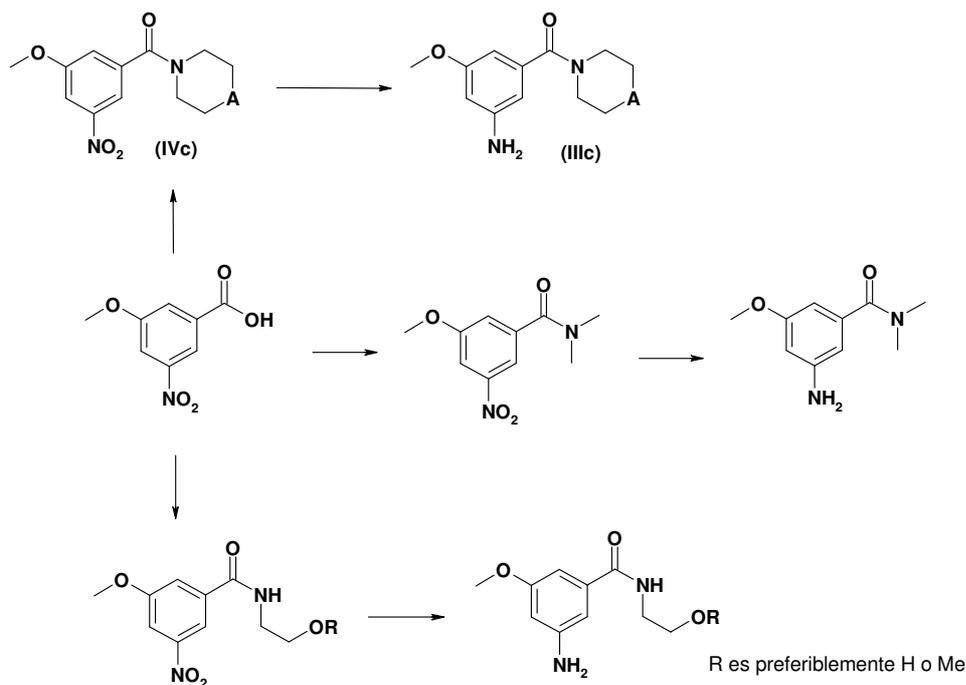
- 20 En particular, se puede preparar 3-(2-amino-4-metoxifenil)propan-1-ol mediante la hidrogenación de 3-(4-metoxi-2-nitrofenil)propan-1-ol obtenido mediante la reducción del ácido (2E)-3-(4-metoxi-2-nitrofenil)acrílico, que resulta de la condensación del ácido malónico con 4-metoxi-2-nitrobenzaldehído. Este último se puede preparar mediante la hidrólisis de 1-(dibromometil)-4-metoxi-2-nitrobenzoceno obtenido mediante la dibrominación de 4-metil-3-nitroanisol. De
- 25 forma similar, se puede preparar 2-[3-(dimetil-amino)propil]-5-metoxianilina mediante la hidrogenación del producto que resulta de la reacción entre dimetilamina y 3-(4-metoxi-2-nitrofenil)propil metanosulfonato. Este último puede obtenerse mediante metanosulfonilación de 3-(4-metoxi-2-nitrofenil)propan-1-ol como se describe en el esquema siguiente.



- 5 En particular, se puede preparar 5-metoxi-2-[3-(metilsulfonil)propil]anilina mediante la oxidación de 5-metoxi-2-[3-(metiltilio)propil]anilina (a través de la protección temporal del resto anilina). Se puede preparar 5-metoxi-2-[3-(metiltilio)propil]anilina mediante la hidrogenación de 4-metoxi-1-[(3-(metiltilio)prop-1-enil]-2-nitrobenzono, obtenido a partir de la reacción entre tiometóxido de sodio y 1-[3-bromoprop-1-enil]-4-metoxi-2-nitrobenzono. Este último se puede preparar a partir de (2E)-3-(4-metoxi-2-nitrofenil)prop-2-en-1-ol, obtenido mediante la reducción selectiva de (2Z)-3-(4-metoxi-2-nitrofenil)acrilato de metilo, preparado a partir del ácido correspondiente, ácido (2E)-3-(4-metoxi-2-nitrofenil)acrílico, como se describe en el siguiente esquema.

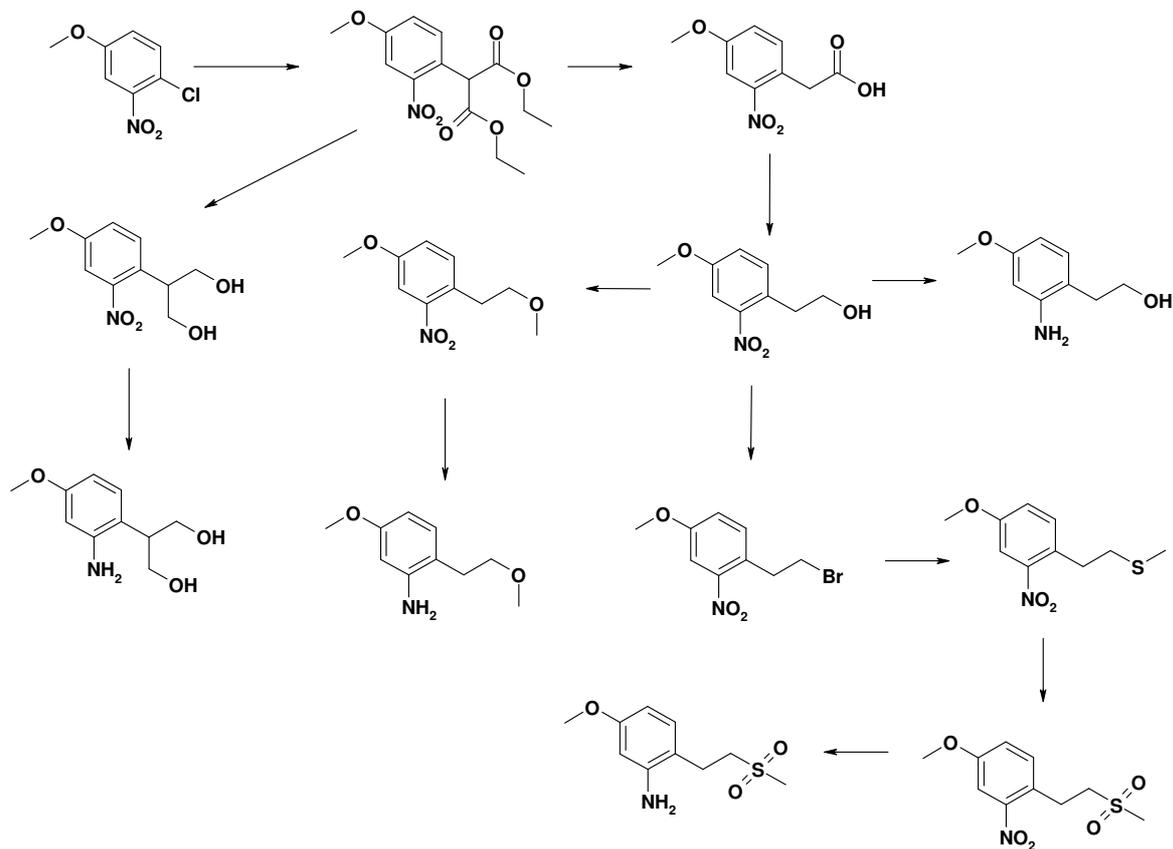


- 10 En particular, los compuestos anilina IIIc, donde el sustituyente A es como se define anteriormente, pueden prepararse mediante hidrogenación catalítica de compuestos nitro IVc obtenidos a partir del ácido 3-nitro-5-benzoico usando condiciones de acoplamiento clásicas a través de cloruro de ácido o éster activado.

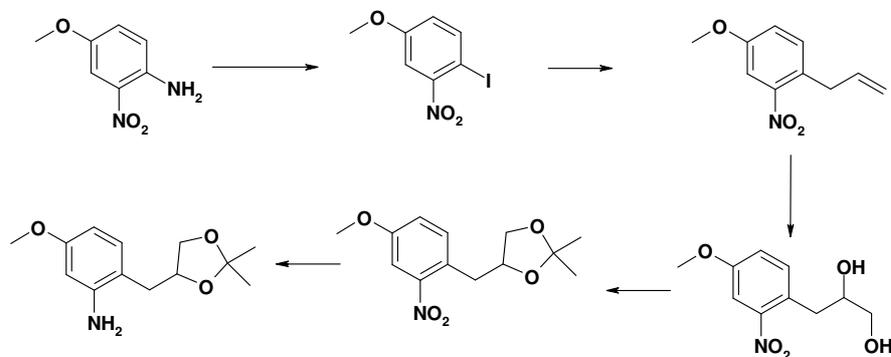


- 15 En particular, se puede preparar 2-(2-amino-4-metoxifenil)etanol a partir de 1-cloro-4-metoxi-2-nitrobenzono usando procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia y descritos en la literatura (Bioorg. Med. Chem,

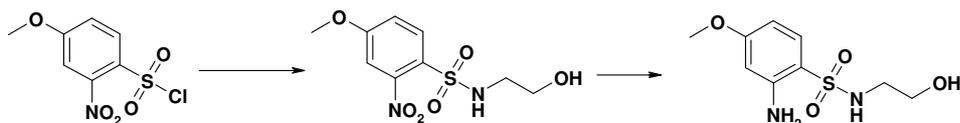
2004). De forma similar, se puede preparar 2-(2-amino-4-metoxifenil)propano-1,3-diol mediante hidrogenación de 2-(4-metoxi-2-nitrofenil)propano-1,3-diol obtenido mediante la reducción de dietil-(4-metoxi-2-nitrofenil)malonato. Además, se puede preparar 5-metoxi-2-(2-metoxietil)anilina mediante la reducción del producto resultante de la metilación de 2-(4-metoxi-2-nitrofenil)etanol. Se puede preparar 5-metoxi-2-[2-(metilsulfonyl)etil]anilina mediante la hidrogenación del producto resultante de la oxidación de 4-metoxi-1-[2-(metiltio)etil]-2-nitrobenzoceno. Este último se puede preparar mediante la reacción entre tiometóxido de sodio y el compuesto intermedio obtenido mediante bromo-deshidroxilación de 2-(4-metoxi-2-nitrofenil)etanol como se describe en el esquema siguiente.



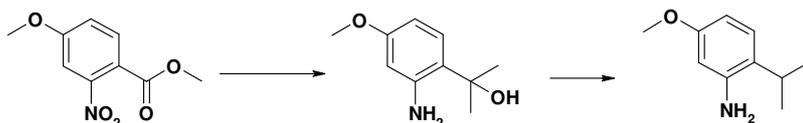
10 En particular, se puede preparar 2-((4*S*,4*R*)-2,2-dimetil-(1,3)dioxolano-4-ilmetil)-5-metoxi-fenilamina mediante hidrogenación de (4*S*,4*R*)-4-(4-metoxi-2-nitrobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano obtenido mediante la protección del diol resultante de la dihidroxilación de 1-allyl-4-metoxi-2-nitrobenzoceno. Este último se puede preparar mediante un acoplamiento catalizado por paladio entre el éster pinalol del ácido alilborónico y 1-yodo-4-metoxi-2-nitrobenzoceno obtenido mediante una reacción de Sandmeyer partiendo de 4-metoxi-2-nitroanilina usando procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia.



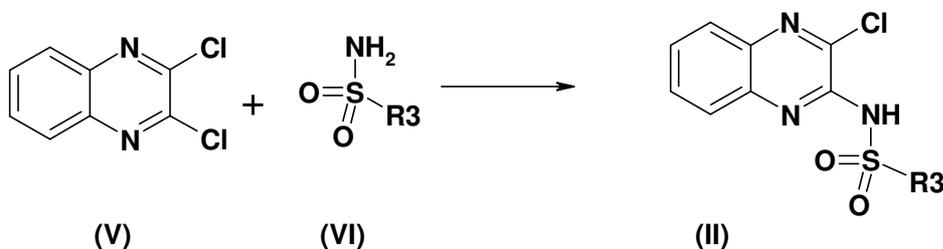
20 En particular, se puede preparar 2-amino-N-(2-hidroxi-etil)-4-metoxibencenosulfonamida mediante la hidrogenación de N-(2-hidroxi-etil)-4-metoxi-2-nitrobenzocenosulfonamida obtenido a partir de cloruro de 4-metoxi-2-nitrobenzocenosulfonilo mediante la reacción con etanolamina usando procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia.



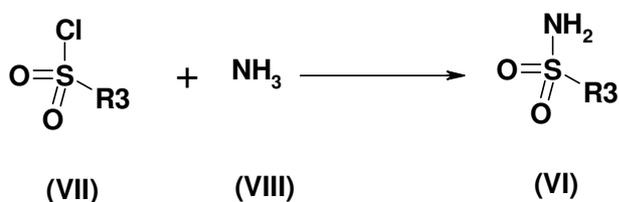
5 En particular, se puede preparar 2-isopropil-5-metoxianilina mediante la deshidrogenación y posterior hidrogenación de 2-(2-amino-4-metoxifenil)propan-2-ol obtenido mediante la reacción entre metilbromuro de magnesio y el éster metílico del ácido 2-amino-4-metoxi-benzoico usando procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia.



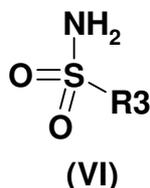
10 Los compuestos cloro II, donde el sustituyente R³ es como se define anteriormente, se preparan a partir de compuesto dicloro V y sulfonamidas VI, mediante protocolos químicos en fase líquida bien conocidos, como los descritos en los ejemplos y mostrados en el esquema siguiente.



15 Las sulfonamidas VI, donde el sustituyente R³ es como se define anteriormente, pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o pueden prepararse a partir de los correspondientes sulfonil cloruros (VII) usando procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia, como se muestra en el esquema siguiente. Las sulfonamidas VI pueden sustituirse adicionalmente usando procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia, como la formación de enlace amida.



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



30 donde R³ es como se define anteriormente y donde los compuestos de fórmula (VI) se seleccionan a partir de la siguiente lista:

- 30 Piridin-3-sulfonamida
- 5-(Aminosulfonyl)- 2-metilpiridin-N-óxido
- 4-(Aminosulfonyl)-N,N-dimetilbenzamida
- 4-[(4-Fluoropiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida
- 35 Propano-1-sulfonamida
- Propano-2-sulfonamida
- Ciclohexanosulfonamida
- 1,1-Dióxido de tetrahidrotiofeno-3-sulfonamida

3-(Metiltio)propano-1-sulfonamida
 3-(Metilsulfonil)propano-1-sulfonamida
 4-(Aminosulfonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo
 3-[4-(Aminosulfonil)fenil]propanoato de metilo
 5 N-[3-(Aminosulfonil)fenil]-2-(benciloxi)acetamida
 2-Dimetilamino-N-[3-(sulfamoil)fenil]-acetamida
 [4-(Aminosulfonil)fenoxi]acetato de metilo
 2-[(Dimetilamino)metil]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 2-([*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi)metil-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 10 1-Metil-2-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 3,5-Dimetilisoxazol-4-sulfonamida

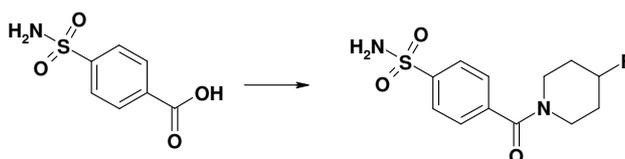
En particular, se puede preparar 5-(aminosulfonil)-2-metilpiridin-*N*-óxido a partir de 5-(aminosulfonil)-2-metilpiridina usando procedimientos de oxidación convencionales conocidos por un experto en la materia.

15



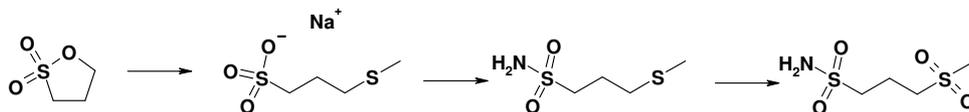
En particular, se puede preparar 4-[(4-fluoropiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida a partir de 4-carboxibencenosulfonamida usando condiciones de acoplamiento clásicas a través de ácido clorhídrico o éster activado.

20



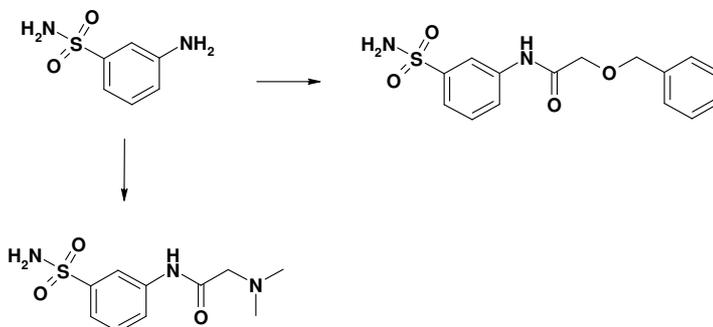
En particular, se puede preparar 3-(metilsulfonil)propano-1-sulfonamida mediante la oxidación de 3-(metiltio)propano-1-sulfonamida obtenida a partir de 2,2-dióxido de [1,2]oxatolano usando procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia, como apertura del anillo con tiometóxido de sodio seguido de la formación de cloruro de sulfonilo y la reacción adicional con amoníaco.

25



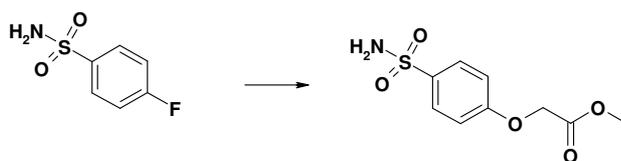
30

En particular, se puede preparar N-[3-(aminosulfonil)fenil]-2-(benciloxi)acetamida y 2-dimetilamino-N-[3-(sulfamoil)fenil]-acetamida a partir de 1-aminobenceno-3-sulfonamida usando condiciones de acoplamiento clásicas a través de ácido clorhídrico o éster activado.

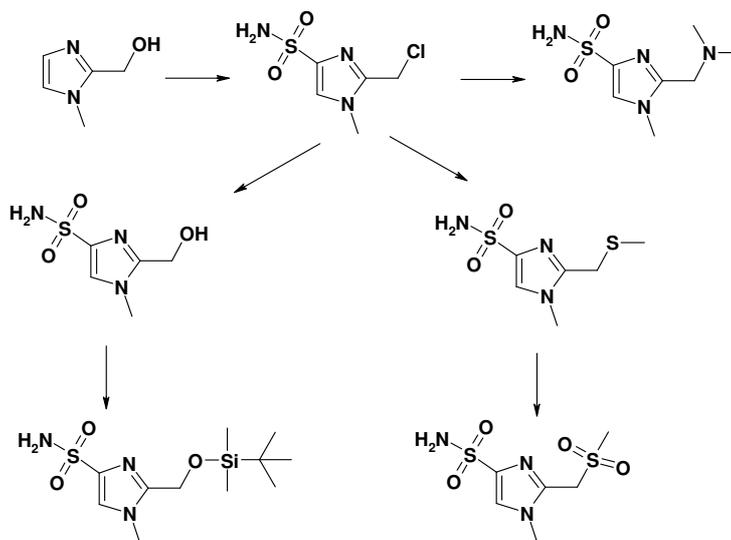


35

En particular, se puede preparar [4-(aminosulfonil)fenoxi]acetato de metilo a partir de 4-fluoro-bencenosulfonamida y glicolato de metilo usando procedimientos convencionales conocidos por un experto en la material.



En particular, se puede obtener 2-[(dimetilamino)metil]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida mediante la reacción entre dimetilamina y 2-(clorometil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida preparada a partir de (1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metanol mediante sulfonilación, seguido por la cloración y reacción adicional con amoníaco. De forma similar, se puede obtener 2-[[*tert*-butil-(dimetil)silil]oxi]metil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida mediante la hidrólisis de 2-(clorometil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida seguido por la protección del alcohol libre. Además, se puede preparar 1-metil-2-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-imidazol-4-sulfonamida mediante la oxidación del compuesto intermedio obtenido mediante la reacción entre 2-(clorometil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida y tiometóxido de sodio.



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

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

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

En la figura 1 se describe un análisis por FACS típico realizado para medir la fosforilación de Akt inducida por IgM en células B en presencia de sangre completa para compuestos representativos de la invención (ejemplo C).

En la figura 2 se describe la fosforilación *ex vivo* de Akt inducida por IgM en ratones tras la administración oral de un compuesto representativo de la invención (compuesto del ejemplo 28) (ejemplo D).

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

Ejemplos

Los materiales de partida disponibles en el mercado utilizados en la siguiente descripción experimental se obtuvieron preferiblemente de Aldrich, Fluka, ABCR, Impamex o Fluorochem.

5 Los datos de HPLC, RMN y EM proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron como sigue: HPLC: columna Symmetry C8, 50 × 4,6 mm de Waters. Condiciones: MeCN/H₂O, del 5 al 100 % (8 min), máx. absor. 230-400 nm; espectro CL/EM: ZMD (ES) de Waters; RMN ¹H: Bruker DPX-300 MHz siempre que no se indique otra cosa. UPLC/EM: Acquity de Waters, columna de Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm 2,1 × 50 mm, condiciones: solvente A (acetato de amonio 10 mM en agua + ACN al 5 %), solvente B (ACN), gradiente del 5 % de B al 100 % de B durante 3 min, detección UV (PDA, 230-400 nm) y detección por EM (detector SQ, modos ESI positivo y negativo, voltaje del cono 30 V).

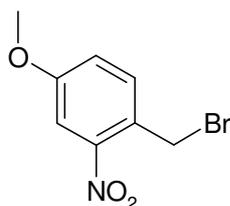
15 Las purificaciones mediante HPLC preparativa se realizan con el sistema HPLC de Waters Prep LC 4000 equipado con columnas @PrepMS C18 10 μm; 50 × 300 mm. Todas las purificaciones se realizaron con un gradiente de ACN/H₂O/TFA (0,1 %).

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

20 Las reacciones de hidrogenación se realizan con un reactor de hidrogenación de flujo continuo H-Cube™; las reacciones de hidrogenación continua se realizan en un sistema de flujo. El gas de hidrógeno necesario para la reacción se genera *in situ*. Las reacciones se realizan en columnas empaquetadas con catalizador desechables exclusivas CatCarts™, moldeadas tras sistemas HPLC convencionales. Cada aspecto del funcionamiento del H-Cube se controla y monitoriza usando una pantalla táctil.

25 COMPUESTOS INTERMEDIOS

Compuesto intermedio 1: 1-(bromometil)-4-metoxi-2-nitrobenzoceno

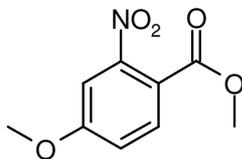


30 A una solución de 4-metil-3-nitroanisol (16,53 ml; 119,64 mmol; 1 eq) en CCl₄ (500 ml) se añade N-bromosuccinimida (21,29 g; 119,64 mmol; 1 eq) y azoisobutironitrilo (392,9 mg; 2,39 mmol; 0,02 eq). La mezcla se calienta a 85 °C durante 20 h. La solución se enfría hasta temperatura ambiente y el precipitado de succinimida se elimina mediante filtración. El filtrado se concentra para obtener un aceite de color amarillo. El aceite cristaliza después de una noche a -25 °C. Se redissuelve en EtOAc (15 ml) y se añade éter de petróleo. Después de 2 h a -25 °C, el compuesto recrystaliza.

35 Después de la filtración y el lavado con éter de petróleo, el sólido se seca al vacío para obtener 17,4 g (59 %) del compuesto del título como un líquido. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,0, 3,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,87 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 4,09 min.

Compuesto intermedio 2: 4-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo

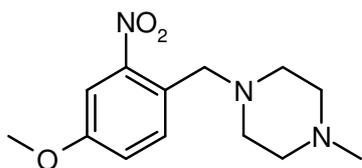
40



A una solución de ácido 4-metoxi-2-nitrobenzoico (12 g; 61 mmol; 1 eq; disponible en el mercado en Aldrich) en MeOH (200 ml) se añade cloruro de tionilo (13 ml; 178 mmol; 2,9 eq) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 45 15 h. Se elimina el solvente al vacío y el residuo se diluye con EtOAc (150 ml), se lava con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10 %, agua y salmuera y, a continuación, se seca sobre MgSO₄. El solvente se elimina a presión reducida para obtener 11 g (85 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7,81-7,79 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

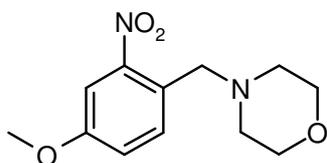
50 Procedimiento A

Compuesto intermedio 3: 1-(4-metoxi-2-nitrobenzil)-4-metilpiperazina



5 A una solución de N-metil-piperazina (5,7 g; 57 mmol; 2 eq) en DCM seco (150 ml) se añaden Et₃N (5,75 g; 57 mmol; 2 eq) y 1-(bromometil)-4-metoxi-2-nitrobenzoceno (7 g; 28,5 mmol; 1 eq). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 8 horas y, a continuación, se diluye con agua (150 ml). La fase orgánica se lava con salmuera y se seca. El solvente se elimina al vacío para obtener 6,5 g (86 %) del compuesto del título como un líquido viscoso. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7,46-7,44 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 2,54-2,46 (s muy a, 8H), 2,29 (s, 3H). CL/EM (ES+): 266,0.

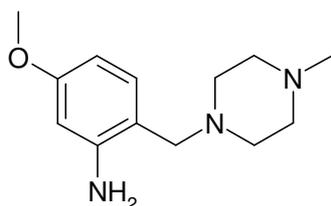
10 **Compuesto intermedio 4: 4-(4-metoxi-2-nitrobenzyl)morfolina**



15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **A**, se obtiene el compuesto intermedio **4** a partir de morfolina (5 g; 57 mmol; 2 eq), Et₃N (5,75 g; 57 mmol; 2 eq) y 1-(bromometil)-4-metoxi-2-nitrobenzoceno (7 g; 28,5 mmol; 1 eq) en DCM seco (150 ml), para obtener 6,5 g (84 %) del compuesto del título como un líquido viscoso. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7,47-7,45 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,67-3,65 (m, 4H), 2,43-2,41 (m, 4H). CL/EM: (ES+): 252,9.

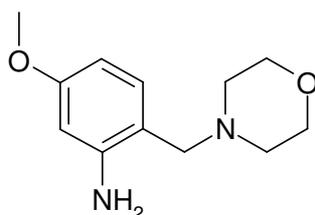
20 **Procedimiento B**

Compuesto intermedio 5: 5-metoxi-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]anilina



25 A una solución de 1-(4-metoxi-2-nitrobenzyl)-4-metilpiperazina (6 g; 25,5 mmol; 1 eq) en metanol (100 ml) se añadió paladio sobre carbón activado (0,6 g; 10 %) y la mezcla se hidrogena bajo presión atmosférica de hidrógeno durante 3 h. El catalizador se recoge mediante filtración y el filtrado se evapora al vacío. El residuo sin procesar se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente cloroformo/metanol [9/1]) para obtener 4,5 g (84 %) del compuesto del título como un líquido viscoso. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 6,90-6,88 (m, 1H), 6,24-6,22 (m, 2H), 5,32 (sa, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,46-2,30 (m, 8H), 2,25 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99 %. CL/EM (ES+): 236,0.

Compuesto intermedio 6: 5-metoxi-2-(morfolin-4-ilmetil)anilina

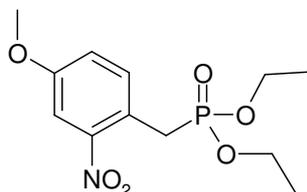


35 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **B**, se obtiene el compuesto intermedio **6** a partir de 4-(4-metoxi-2-nitrobenzyl)morfolina (6 g; 23,8 mmol; 1 eq) y paladio sobre carbón activado (0,6 g; 10 %) en metanol (100 ml), para obtener 2,5 g (48 %) del compuesto del título como un líquido viscoso. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 6,90-6,88 (m, 1H),

6,24-6,22 (m, 2H), 4,76 (sa, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,69-3,67 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 2,41 (m, 4H). HPLC (máx. absor.): 97 %. CL/EM: (ES+): 222,9.

Compuesto intermedio 7: dietil-(4-metoxi-2-nitrobenzil)fosfonato

5

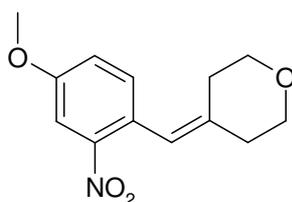


Se calienta una mezcla de 1-(bromometil)-4-metoxi-2-nitrobenzoceno (14,2 g; 57,71 mmol; 1 eq) y fosfito de trietilo (9,49 ml; 54,82 mmol; 0,95 eq) a 120 °C durante 1 h. El análisis mediante TLC usando ciclohexano/EtOAc [1/1] como eluyente mostró que la reacción se completa. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente. El producto sin procesar se purifica mediante cromatografía ultrarrápida para obtener 16,2 g (93 %) de un aceite de color naranja. La conservación a -25 °C permite que el producto cristalice. A continuación, se lava con éter de petróleo y se filtra para obtener 14,4 g (82 %) del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,50 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 3,98-3,89 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,64 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 6H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,29 min. CL/EM: (ES+): 304,3; (ES-): 302,2.

Procedimiento C

Compuesto intermedio 8: 4-(4-metoxi-2-nitrobenzilideno)tetrahidro-2H-pirano

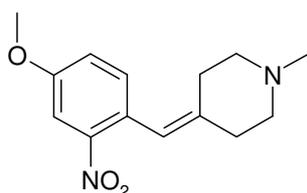
20



A una solución de dietil-(4-metoxi-2-nitrobenzil)fosfonato (3 g; 9,89 mmol; 1 eq) y 15-corona-5 (196,31 µl; 0,99 mmol; 0,1 eq) en THF (30 ml) a 0 °C se añade hidruro de sodio por partes (431,65 mg; 9,89 mmol; 1 eq). Después de 15 minutos, se añade una solución de tetrahidro-2H-piran-4-ona (990,43 mg; 9,89 mmol; 1 eq) en THF (30 ml) gota a gota a 0 °C. La reacción se completa después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluye con agua a 0 °C y el producto se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera y, a continuación se seca sobre MgSO₄. El solvente se elimina a presión reducida y el residuo amarillo se lava con pentano (para eliminar el aceite del NaH) para obtener 1,8 g (73 %) del compuesto del título como un polvo de color naranja. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,55-3,51 (m, 2H), 2,34-2,31 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 87 %; tR: 3,96 min.

Compuesto intermedio 9: 4-(4-metoxi-2-nitrobenzilideno)-1-metilpiperidina

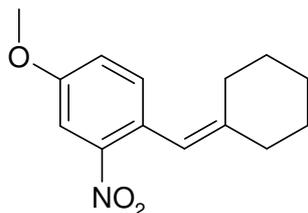
35



Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento C, se obtiene el compuesto intermedio 9 a partir de dietil-(4-metoxi-2-nitrobenzil)fosfonato (100 mg; 0,33 mmol; 1 eq), 15-corona-5 (6,54 µl; 0,03 mmol; 0,1 eq) e hidruro de sodio (14,39 mg; 0,33 mmol; 1 eq) en THF (2 ml) a 0 °C. Se añade una solución de 1-metil-4-piperidona (38,08 µl; 0,33 mmol; 1 eq) en THF (2 ml) y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente para obtener 74 mg (85 %) del compuesto del título como un aceite de color marrón. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,60-7,50 (m, 1H), 7,35-7,20 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,40-2,23 (m, 6H), 2,16-2,13 (m, 5H). HPLC (máx. absor.) 98 %; tR: 2,38 min. CL/EM: (ES+): 263,4.

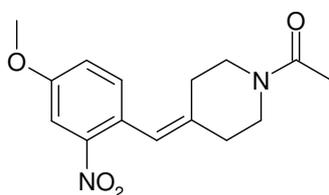
Compuesto intermedio 10: 1-(ciclohexilidenometil)-4-metoxi-2-nitrobenzoceno

45



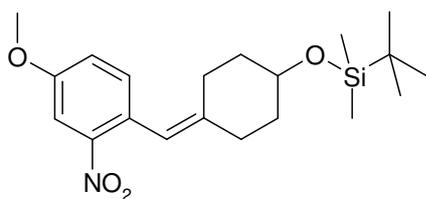
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **C**, se obtiene el compuesto intermedio **10** a partir de dietil-(4-metoxi-2-nitrobencil)fosfonato (3,48 g; 11,48 mmol; 1 eq), 15-corona-5 (227,72 μ l; 1,15 mmol; 0,1 eq) e hidruro de sodio (500,71 mg; 11,48 mmol; 1 eq) en THF (30 ml) a 0 °C. Se añade una solución de ciclohexanona (1,42 μ l; 13,77 mmol; 1,2 eq) en THF (30 ml) y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente para obtener 1,15 g (41 %) del compuesto del título como un aceite de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,50 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 6,26 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 2H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,57-1,55 (m, 4H), 1,46-1,44 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 91 %; tR: 5,42 min. CL/EM: (ES+): 248,4.

Compuesto intermedio 11: 1-acetil-4-(4-metoxi-2-nitrobencilideno)piperidina



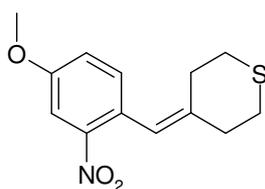
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **C**, se obtiene el compuesto intermedio **11** a partir de dietil-(4-metoxi-2-nitrobencil)fosfonato (10 g; 32,98 mmol; 1 eq), 15-corona-5 (654,36 μ l; 3,3 mmol; 0,1 eq) e hidruro de sodio (1,4 g; 32,98 mmol; 1 eq) en THF (100 ml) a 0 °C. Se añade una solución de 1-acetil-4-piperidona (6,07 μ l; 49,46 mmol; 1,5 eq) en THF (100 ml) y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche a 60 °C para obtener 3,9 g (41 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo después de la cristalización en EtOAc/ciclohexano. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,59-7,50 (m, 1H), 7,35-7,23 (m, 2H), 6,50-6,40 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,55-3,20 (m, 4H), 2,45-2,32 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 2H), 2,14-1,97 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 97 %; tR: 3,48 min. CL/EM: (ES+): 291,1.

Compuesto intermedio 12: *tert*-butil{[4-(4-metoxi-2-nitrobencilideno)ciclohexil]oxi}dimetilsilano



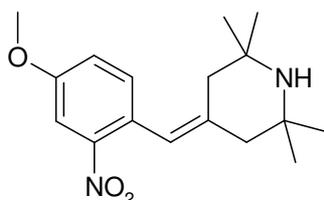
25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **C**, se obtiene el compuesto intermedio **12** a partir de dietil-(4-metoxi-2-nitrobencil)fosfonato (5 g; 16,49 mmol; 1 eq), 15-corona-5 (0,33 μ l; 1,65 mmol; 0,1 eq) e hidruro de sodio (0,72 g; 16,49 mmol; 1 eq) en THF (50 ml) a 0 °C. Se añade una solución de 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)ciclohexanona (4,97 μ l; 19,79 mmol; 1,2 eq) en THF (50 ml) y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente para obtener 5,25 g (84 %) del compuesto del título como un aceite de color naranja. HPLC (máx. absor.) 100 %; tR: 6,98 min. CL/EM: (ES+): 378,2.

Compuesto intermedio 13: 4-(4-metoxi-2-nitrobencilideno)tetrahydro-2H-tiopirano



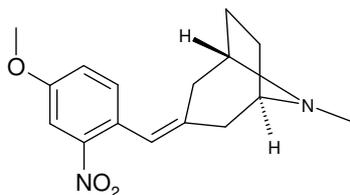
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **C**, se obtiene el compuesto intermedio **13** a partir de dietil-(4-metoxi-2-nitrobencil)fosfonato (500 mg; 1,65 mmol; 1 eq), 15-corona-5 (0,03 µl; 0,16 mmol; 0,1 eq) e hidruro de sodio (72,54 mg; 1,81 mmol; 1,1 eq) en THF (5 ml) a 0 °C. Se añade una solución de tetrahidrotiopiran-4-ona (249,03 ml; 2,14 mmol; 1,3 eq) en THF (2,5 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 1,5 h a 10 °C para obtener 450 mg (100 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo anaranjado. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,50 (da, 1H), 7,16-7,08 (m, 2 H), 6,46 (s, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,98-2,94 (m, 1 H), 2,79-2,76 (m, 2 H), 2,65-2,58 (m, 4 H), 2,46-2,42 (m, 2 H). HPLC (máx. absor.) 87,7 %; tR: 4,82 min. CL/EM: (ES+): 266,1.

10 **Compuesto intermedio 14: 4-(4-metoxi-2-nitrobencilideno)-2,2,6,6-tetrametilpiperidina**



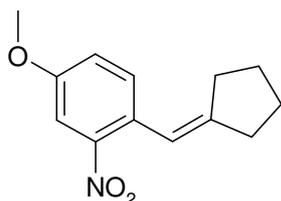
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **C**, se obtiene el compuesto intermedio **14** a partir de dietil-(4-metoxi-2-nitrobencil)fosfonato (5 g; 16,49 mmol; 1 eq), 15-corona-5 (6,5 ml; 32,98 mmol; 2 eq) e hidruro de sodio (1,44 g; 32,98 mmol; 2 eq) en THF (40 ml) a 0 °C. Se añade una solución de 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidona (3,84 ml; 24,73 mmol; 1,5 eq) en THF (40 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 24 h a temperatura ambiente para obtener 3,24 g (58 %) del compuesto del título como un aceite de color marrón. HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 2,92 min. (ES+): 305,1.

20 **Compuesto intermedio 15: (1R,3Z,5S)-3-(4-metoxi-2-nitrobencilideno)-8-metil-8-azabicyclo [3.2.1]octano**



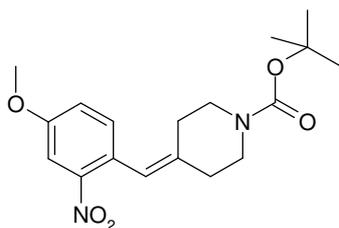
25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **C**, se obtiene el compuesto intermedio **15** a partir de dietil-(4-metoxi-2-nitrobencil)fosfonato (2,5 g; 8,24 mmol; 1 eq), 15-corona-5 (3,3 µl; 16,49 mmol; 2 eq) e hidruro de sodio (400 mg; 8,24 mmol; 1,2 eq) en THF (10 ml) a 0 °C. Se añade una solución de tropinona (1,7 g; 12,37 mmol; 1,5 eq) en THF (6 ml) y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche a 60 °C para obtener 1,6 g (67 %) del compuesto del título como un aceite de color naranja. HPLC (máx. absor.) 81 %; tR: 2,55 min. CL/EM: (ES+): 289,1

30 **Compuesto intermedio 16: 1-(ciclopentilidenometil)-4-metoxi-2-nitrobenceno**



35 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **C**, se obtiene el compuesto intermedio **16** a partir de dietil-(4-metoxi-2-nitrobencil)fosfonato (3 g; 9,89 mmol; 1 eq), 15-corona-5 (198,09 µl; 0,99 mmol; 0,1 eq) e hidruro de sodio (431,65 mg; 9,89 mmol; 1 eq) en THF (10 ml) a 0 °C. Se añade una solución de ciclopentanona (1,05 ml; 11,87 mmol; 1,2 eq) en THF (20 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 6 h a temperatura ambiente para obtener 1,8 g (78 %) del compuesto del título como un aceite de color marrón. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,40-7,39 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,6, 3 Hz, 1H), 6,55-6,53 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,50-2,46 (m, 2H), 2,36-2,31 (m, 2H), 1,73-1,66 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 91 %; tR: 5,19 min.

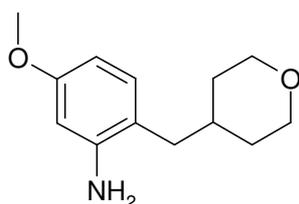
40 **Compuesto intermedio 17: 4-(4-metoxi-2-nitrobencilideno)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**



5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **C**, se obtiene el compuesto intermedio **17** a partir de dietil-(4-metoxi-2-nitrobenzil)fosfonato (12 g; 39 mmol; 1 eq), 15-corona-5 (0,78 ml; 0,0039 mol; 0,1 eq) e hidruro de sodio (1,89 g; 39 mmol; 1 eq) en THF (100 ml) a 0 °C. Se añade una solución de *N*-Boc-4-piperidona (7,87 g; 39 mmol; 1 eq) en THF (50 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 3 h a temperatura ambiente para obtener 12 g (88 %) del compuesto del título como un líquido espeso de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7,53 (s, 1H), 7,32-7,30 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,41-3,39 (m, 2H), 3,29-3,27 (m, 2H), 2,28-2,25 (m, 2H), 2,13-2,11 (m, 2H), 1,40 (s, 9H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 0,6 min. CL/EM: (ES+): 348,9

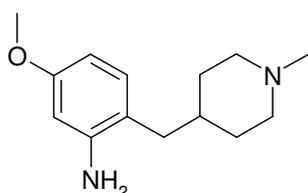
10 Procedimiento D

Compuesto intermedio 18: 5-metoxi-2-(tetrahidro-2H-pirano-4-ilmetil)anilina



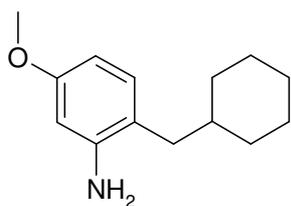
15 Se disuelve 4-(4-metoxi-2-nitrobenzilideno)tetrahidro-2H-pirano (1,8 g; 7,22 mmol; 1 eq) en EtOH (100 ml) y paladio sobre carbón activado (180 mg; 10 %) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La solución se trata con hidrógeno a presión atmosférica. La reacción se completa después de 7 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtra a través de celite y el filtrado se concentra a presión reducida para obtener 1,5 g (94 %) del compuesto del título como un aceite de color naranja. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 6,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,04 (dd, *J* = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,82-3,77 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,19 (td, *J* = 11,7, 1,8 Hz, 2H), 2,29 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,51-1,46 (m, 2H), 1,24-1,10 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 88 %; tR: 1,83 min. CL/EM: (ES+): 222,4.

Compuesto intermedio 19: 5-metoxi-2-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]anilina



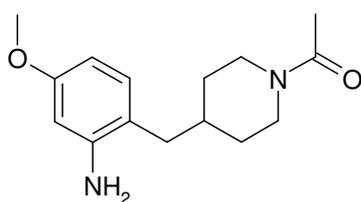
25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **D**, se obtiene el compuesto intermedio **19** a partir de 4-(4-metoxi-2-nitrobenzilideno)-1-metilpiperidina (74 mg; 0,28 mmol; 1 eq) y paladio sobre carbón activado (7,4 mg; 10 %) en EtOH (5 ml) durante 2 h a temperatura ambiente para obtener 58 mg (88 %) del compuesto del título como cristales de color beis tras la recrystalización en EtOAc. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 6,70 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,17 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,04 (dd, *J* = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,69 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 2,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,09 (s, 2H), 1,71 (dt, *J* = 11,6, 2,2 Hz, 2H), 1,52 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,41-1,33 (m, 2H), 1,14 (dc, *J* = 12,0, 3,4 Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 96 %; tR: 1,16 min. CL/EM: (ES+): 235,4.

Compuesto intermedio 20: 2-(ciclohexilmetil)-5-metoxianilina



5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **D**, se obtiene el compuesto intermedio **20** a partir de 1-(ciclohexilidenometil)-4-metoxi-2-nitrobenzoceno (1,15 g; 4,67 mmol; 1 eq) y paladio sobre carbón activado (115 mg; 10 %) en EtOH (40 ml) durante toda la noche a temperatura ambiente para obtener 1,02 g (99 %) del compuesto del título como un aceite de color marrón. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 6,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,17 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,03 (dd, *J* = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 4,73 (sa, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,23 (s, 1H), 2,20 (s, 1H), 1,63-1,60 (m, 5H), 1,45-1,40 (m, 1H), 1,11-1,08 (m, 3H), 0,93-0,86 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 94 %; tR: 3,28 min. CL/EM: (ES⁺): 220,5.

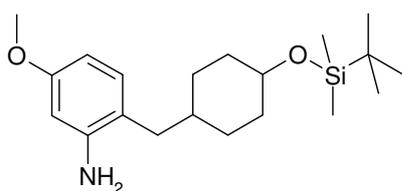
10 **Compuesto intermedio 21: 2-[(1-acetilpiperidin-4-il)metil]-5-metoxianilina**



15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **D**, se obtiene el compuesto intermedio **21** a partir de 1-acetil-4-(4-metoxi-2-nitrobenzilideno)piperidina (1,48 g; 5,1 mmol; 1 eq) y paladio sobre carbón activado (150 mg; 10 %) en EtOH (100 ml) durante 2 h a temperatura ambiente para obtener 650 mg (48,5 %) del compuesto del título como un aceite de color marrón. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 6,72 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,04 (dd, *J* = 7,9, 2,6 Hz, 1H), 4,83 (sa, 2H), 4,30 (sa, 1H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,02-2,85 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,28 (s, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,74-1,55 (m, 3H), 0,97-0,88 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 87 %; tR: 1,78 min. CL/EM: (ES⁺): 263,5.

20

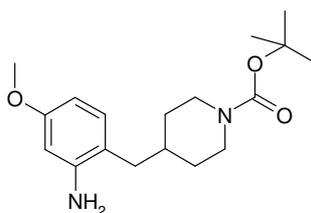
Compuesto intermedio 22: 2-[(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)metil]-5-metoxianilina



25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **D**, se obtiene el compuesto intermedio **22** a partir de *tert*-butil{[4-(4-metoxi-2-nitrobenzilideno)ciclohexil]oxi}dimetilsilano (5,25 g; 13,91 mmol; 1 eq) y paladio sobre carbón activado (525 mg; 10 %) en EtOH (170 ml) durante 7 h a temperatura ambiente para obtener 4,7 g (97,5 %) del compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido. HPLC (máx. absor.) 66 %; tR: 5,19 min. CL/EM: (ES⁺): 350,2.

30

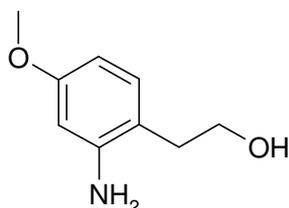
Compuesto intermedio 23: 5-metoxi-2-(1-boc-piperidin-4-ilmetil)anilina



35 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **D**, se obtiene el compuesto intermedio **23** a partir de 4-(4-metoxi-2-nitrobenzilideno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (12 g; 37,45 mmol; 1 eq) y paladio sobre carbón activado (800 mg; 10 %) en EtOH (75 ml) durante 4 h a temperatura ambiente bajo una presión de 5 atmósferas para obtener 6 g (54 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 6,72-6,70 (m, 1H),

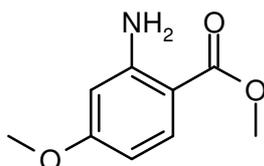
6,17 (s, 1H), 6,05-6,02 (m, 1H), 4,83 (sa, 2H), 4,05-4,02 (m, 2H), 3,99-3,88 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,58-2,50 (m, 2H), 2,32-2,23 (m, 2H), 1,59-1,53 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,15-1,03 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,11 min, CL/EM: (ES+): 220 (sin grupo protector BOC)

5 **Compuesto intermedio 24: 2-(2-amino-4-metoxifenil)etanol**



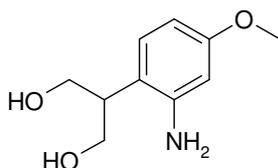
10 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **D**, se obtiene el compuesto intermedio **24** a partir de 2-(4-metoxi-2-nitrofenil)etanol (100 mg; 0,5 mmol; 1 eq) y paladio sobre carbón activado (40 mg; 10 %) en EtOH (5 ml) y EtOAc (5 ml) durante 3 h a temperatura ambiente bajo una presión de 1 atmósfera para obtener 100 mg (90 %) del compuesto del título como un aceite de color naranja. RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,86 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,33 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,73 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,40-3,20 (m, 3H), 2,60 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 91 %; tR: 1,09 min. CL/EM: (ES+): 168.

15 **Compuesto intermedio 25: 2-amino-4-metoxibenzoato de metilo**



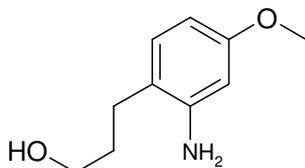
20 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **D**, se obtiene el compuesto intermedio **25** a partir de 4-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo (11 g; 52,13 mmol; 1 eq) y paladio sobre carbón activado (1 g; 10 %) en MeOH (250 ml) durante 4 h a temperatura ambiente bajo una presión de 50 psi para obtener 9 g (95 %) del compuesto del título como un sólido. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ 7,62-7,60 (m, 1H), 6,71 (sa, 2H), 6,26 (s, 1H), 6,14-6,11 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 (s, 3H). HPLC (máx. absor.): 97 %; tR 1,12 min. CL/EM: (ES+) 182,8

25 **Compuesto intermedio 26: 2-(2-amino-4-metoxifenil)propano-1,3-diol**



30 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **D**, se obtiene el compuesto intermedio **26** a partir de 2-(4-metoxi-2-nitrofenil)propano-1,3-diol (220 mg; 1 eq) y paladio sobre carbón activado (75 mg; 10 %) en EtOH (15 ml) y EtOAc (15 ml) durante 3 h a temperatura ambiente bajo una presión de 5 bares para obtener 170 mg (90 %) del compuesto del título como un polvo de color rojo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 6,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,14 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 5,10-4,85 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,60-3,55 (m, 2H), 4,53 (t, *J* = 9,0, 2,0 Hz, 2H), 2,91 (c, *J* = 9,0 Hz, 1H). HPLC (máx. absor.) 95 %; tR: 0,86 min. CL/EM: (ES+) 198,5; (ES-) 196,4.

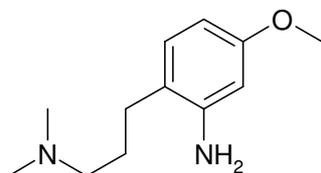
35 **Compuesto intermedio 27: 3-(2-amino-4-metoxifenil)propan-1-ol**



40

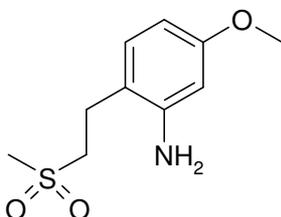
Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **D**, se obtiene el compuesto intermedio **27** a partir de (2Z)-3-(4-metoxi-2-nitrofenil)prop-2-en-1-ol (12 g) y paladio sobre carbón activado (2 g; 10 %) en EtOH (150 ml) durante 12 h bajo una presión de 5 kg/cm² para obtener 7 g (80 %) del compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 6,75-6,78 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,04-6,07 (m, 1H), 4,80 (sa, 2H), 4,41-4,44 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,38-3,42 (m, 2H), 2,35-2,38 (m, 2H), 1,57-1,64 (m, 2H). CL/EM: (ES+) 182,0.

Compuesto intermedio 28: 2-[3-(dimetilamino)propil]-5-metoxianilina



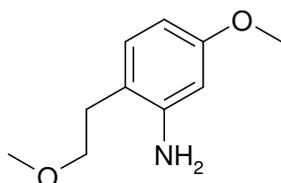
Se añade gota a gota a 0 °C cloruro de metanosulfonilo (0,71 ml; 9,16 mmol; 1,5 eq) a una solución de 3-(4-metoxi-2-nitrofenil)propan-1-ol (1,29 g; 6,11 mmol; 1 eq) y trietilamina (2,54 ml; 18,32 mmol; 3 eq) en DCM (50 ml) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se lava sucesivamente con HCl 1 M, NaHCO₃, agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra a presión reducida para obtener 1,02 g (58 %) del mesilato sin procesar que se recoge en DMF (10 ml). A esta solución se añade dimetilamina (4,41 ml; 2 M; 8,81 mmol; 2,5 eq) y la mezcla de reacción se agita a 65 °C durante 16 horas. La solución se diluye con agua (20 ml) y se extrae el producto con acetato de etilo (4 × 20 ml). La fase orgánica combinada se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra a presión reducida para obtener 756 mg (90 %) de 3-(4-metoxi-2-nitrofenil)-N,N-dimetilpropan-1-amina sin procesar. Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **D**, se obtiene el compuesto intermedio **28** a partir de 3-(4-metoxi-2-nitrofenil)-N,N-dimetilpropan-1-amina (756 mg; 3,17 mmol; 1 eq) y paladio sobre carbón activado (150 mg; 10 %) en EtOH (20 ml) bajo una presión de 1 atmósfera para obtener 590 mg (89 %) del compuesto del título como un aceite de color parduzco. El producto se usó sin procesamiento adicional en el siguiente paso. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,04 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 4,90 (sa, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,35-2,30 (m, 2H), 2,16-2,09 (m, 2H), 2,09 (s, 6H), 1,61-1,52 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 85 %; tR: 0,95 min. CL/EM: (ES+) 210,0.

Compuesto intermedio 29: 5-metoxi-2-[2-(metilsulfonil)etil]anilina - sal clorhidrato

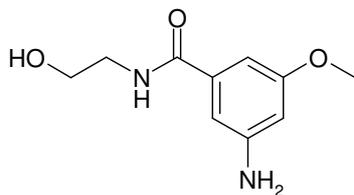


Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **D**, se obtiene el compuesto intermedio **29** a partir de 2-(4-metoxi-2-nitrofenil)etil metil sulfona (9 g; 0,033 mol) y paladio sobre carbón activado (1,8 g; 10 %) en EtOH (300 ml) durante 12 h a 25 °C bajo una presión de 2 kg/cm² para obtener 7,6 g (82 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO d₆: 400MHz) δ 7,28-7,26 (m, 1H), 6,85-6,83 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,47-3,42 (m, 2H), 3,02-2,98 (m, 2H), 2,88 (s, 3H). CL/EM: (ES+) 229,8

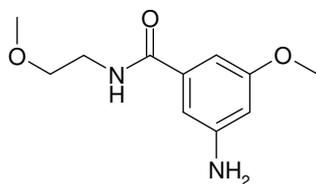
Compuesto intermedio 30: 5-metoxi-2-(2-metoxietil)anilina



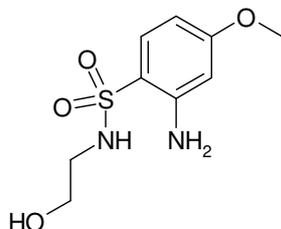
Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **D**, se obtiene el compuesto intermedio **30** a partir de 4-metoxi-1-(2-metoxietil)-2-nitrobenzoceno (200 mg; 0,95 mmol; 1 eq) y paladio sobre carbón activado (50 mg; 0,05 mmol; 0,1 eq) en EtOH (15 ml) durante 5 h a temperatura ambiente bajo una presión de 1 atmósfera para obtener 180 mg (100 %) del compuesto del título como un aceite de color marrón. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 6,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,07 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 5,09-4,69 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,43 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,58 (t, J = 9,0 Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 92 %; tR: 1,56 min.

Compuesto intermedio 31: 3-amino-N-(2-hidroxiethyl)-5-metoxibenzamida

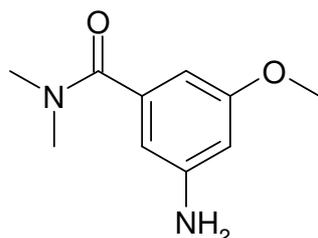
- 5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **D**, se obtiene el compuesto intermedio **31** a partir de N-(2-hidroxiethyl)-3-metoxi-5-nitrobenzamida (830 mg; 3,46 mmol; 1 eq) y paladio sobre carbón activado (200 mg; 10 %) en AcOEt (40 ml) y EtOH (10 ml) durante 16 h bajo una presión de 1 atmósfera para obtener 700 mg (96 %) del compuesto del título como un aceite de color marrón. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,13 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,63 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,24 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 5,2 (s, 2H), 4,69 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,50-3,42 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 98 %; tR: 1,09 min. CL/EM (ES+) 211,2; (ES-) 209,2.

Compuesto intermedio 32: 3-amino-5-metoxi-N-(2-metoxiethyl)benzamida

- 15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **D**, se obtiene el compuesto intermedio **32** a partir de 3-metoxi-N-(2-metoxiethyl)-5-nitrobenzamida (1,3 g; 5,11 mmol; 1 eq) y paladio sobre carbón activado durante 18 h a temperatura ambiente bajo una presión de 1 atmósfera para obtener 1,2 g (100 %) del compuesto del título como un aceite de color rosa claro. Este se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,23 (s, 1H), 6,70-6,35 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 5,28-5,20 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,41 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 1,16-0,90 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 90 %; tR: 1,07 min. UPLC/EM: (ES+) 225; (ES-) 223.

Compuesto intermedio 33: 2-amino-N-(2-hidroxiethyl)-4-metoxibencenosulfonamida

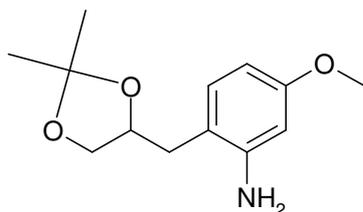
- 25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **D**, se obtiene el compuesto intermedio **33** a partir de N-(2-hidroxiethyl)-4-metoxi-2-nitrobenzenosulfonamida (2,9 g; 10,5 mmol; 1 eq) y paladio sobre carbón activado (600 mg; 10 %) en MeOH (100 ml) durante 72 h bajo una presión de 1 atmósfera para obtener 1,53 g (59 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,31 (sa, 1H), 6,31 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,21 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,9 (sa, 2H), 4,66 (sa, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,33 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 6,6 Hz, 2H). HPLC (máx. absor.): 98 %; tR 1,97 min. UPLC/EM: (ES+) 247,1; (ES-) 245,2.

Compuesto intermedio 34: 3-amino-5-metoxi-N,N-dimetilbenzamida

35

5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **D** se obtiene el compuesto intermedio **34** a partir 3-metoxi-N,N-dimetil-5-nitrobenzamida (850 mg; 3,79 mmol; 1 eq) y paladio sobre carbón activado (40 mg; 0,38 mmol; 0,1 eq) en EtOH (10 ml) durante 1,5 días a TA bajo una presión de 1 atmósfera para obtener 550 mg (75 %) del compuesto del título como un aceite de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 6,21 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,05 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,39-5,19 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,95 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 93,8 %; tR: 1,21 min.

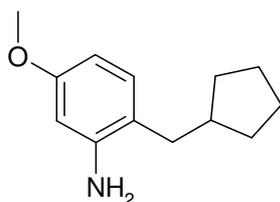
Compuesto intermedio 35: 2-[(4*S*,4*R*)-2,2-dimetil-(1,3)dioxolan-4-ilmetil]-5-metoxifenilamina



10 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **D**, se obtiene el compuesto intermedio **35** a partir de (4*S*,4*R*)-4-(4-metoxi-2-nitrobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (1,8 g; 6,7 mmol) y paladio sobre carbón activado (0,18 g; 10 %) en EtOH (300 ml) durante 24 h a temperatura ambiente bajo una presión de 4 kg/cm² para obtener 1,2 g (75 %) del compuesto del título como un líquido espeso de color marrón. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 6,81-6,79 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,07-6,05 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,22-4,19 (m, 1H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,51-3,49 (m, 1H), 2,61-2,49 (m, 2H) 1,31 (s, 3H), 1,23 (s, 3H). CL/EM: (ES+) 238,2.

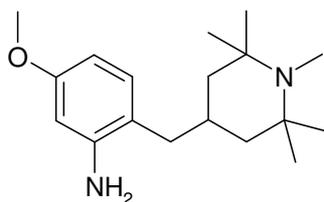
Procedimiento E

Compuesto intermedio 36: 2-(ciclopentilmetil)-5-metoxianilina

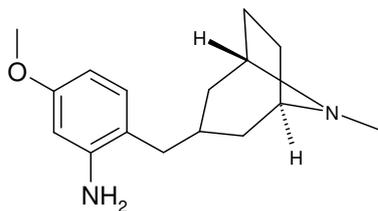


20 Una solución de 1-(ciclopentilidenometil)-4-metoxi-2-nitrobenzoceno (1,8 g; 0,09 M; 7,72 mmol; 1 eq) en MeOH (80 ml) se bombea a través del hidrogenador de flujo H-Cube™ equipado con un cartucho catalizador de Pd/C 10 mol% (30 × 4 mm) calentado a 25 °C a 1 bar con la opción de hidrógeno completo activada. La velocidad de flujo se ajusta a 1 ml/min. El catalizador se presatura con gas hidrógeno durante 2 min antes de pasar a su través el sustrato. El solvente se evapora a presión reducida y el residuo se recoge en HCl 1 N y EtOAc. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y el solvente se evapora a presión reducida para obtener 1,02 g (64 %) del compuesto del título como un aceite de color marrón. RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,94 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,45-6,35 (m, 2H), 4,45-3,90 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,45 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,12 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,78-1,45 (m, 6H), 1,35-1,05 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 89 %; tR: 2,86 min. CL/EM: (ES+): 206,1.

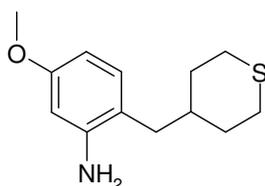
Compuesto intermedio 37: 5-metoxi-2-[(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)metil]anilina



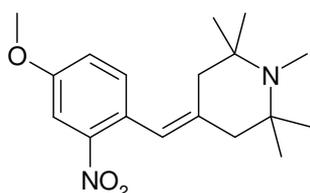
35 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **E**, se obtiene el compuesto intermedio **37** a partir de una solución de 4-(4-metoxi-2-nitrobenzilideno)-1,2,2,6,6-pentametilpiperidina (525 mg; 0,075 M; 1,65 mmol; 1 eq) en MeOH (22 ml) calentada a 25 °C a 60 bares con la opción de presión controlada activada. El solvente se evapora al vacío para obtener 394 mg (82 %) del compuesto del título como un aceite incoloro (sin necesidad de procesamiento). RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,23 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,53 (sa, 2H), 2,32-2,05 (m, 5H), 2,00-1,80 (m, 1H), 1,65-1,35 (m, 4H), 1,30-0,70 (m, 12H). HPLC (máx. absor.) 95 %; tR: 1,53 min. CL/EM: (ES+): 291,2.

Compuesto intermedio 38: 5-metoxi-2-[[1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metil]anilina – mezcla de isómeros cis/trans

5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento E, se obtiene el compuesto intermedio 38 a partir de una solución de (1R,3Z,5S)-3-(4-metoxi-2-nitrobenzilideno)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano (1,86 g; 0,065 M; 6,45 mmol; 1 eq) in MeOH (100 ml) calentada a 25 °C a 50 bares con la opción de presión controlada activada (cartucho de 70 × 4 mm). El solvente se evapora al vacío para obtener 1,26 g (75 %) del compuesto del título como un aceite de color marrón. HPLC (máx. absor.) 90 %; tR: 1,31 min. CL/EM: (ES+): 261,2.

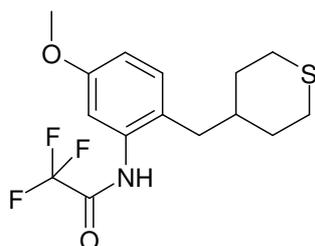
Compuesto intermedio 39: 5-metoxi-2-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilmetil)anilina

15 Se resuspende borohidruro de sodio (63,58 mg; 1,68 mmol; 0,07 eq) en DME (6,5 ml) a temperatura ambiente. Se añade gota a gota el complejo borano-metilsulfuro (39,61 ml; 2 M; 79,22 mmol; 3,3 eq). Después de 30 min en agitación a temperatura ambiente, se añade gota a gota durante 30 min una solución de 4-(4-metoxi-2-nitrobenzilideno)tetrahydro-2H-tiopirano (6,37 g; 24,01 mmol; 1 eq) en DME (100 ml) y la solución naranja se agita a temperatura ambiente durante 30 min y, a continuación, se calienta a reflujo durante 3,5 días. La mezcla de reacción se detiene con MeOH (40 ml) tras lo cual se obtiene una solución de color amarillo parduzco. La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 h antes de la evaporación del solvente. El residuo parduzco oleoso obtenido se recoge en MeOH (10 ml) y HCl 5 N (10 ml ~ 2 eq) se añade gota a gota mientras se enfría la solución a 0 °C con un baño de hielo. Tras la adición de 2/3 del HCl, comienza la precipitación. La suspensión se conserva a 4 °C durante 30 min. El precipitado se recoge mediante filtración y, a continuación, se lava dos veces con EtOAc frío (10 ml) para obtener 2,39 g (36 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,61 (sa, 2H), 7,09-7,06 (m, 1H), 9,95-6,87 (m, 1H), 6,83-6,79 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,54-2,47 (m, 6H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,33-1,20 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 95 %; tR: 2,57 min. CL/EM: (ES+): 238,1; (ES-): 236,1.

Compuesto intermedio 40: 4-(4-metoxi-2-nitrobenzilideno)-1,2,2,6,6-pentametilpiperidina

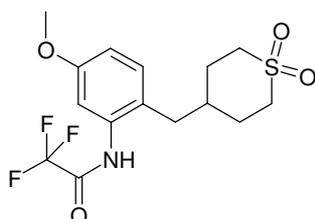
35 Se disuelve 4-(4-metoxi-2-nitrobenzilideno)-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,1 g; 3,23 mmol; 1 eq) en MeOH (10 ml) y, a continuación, se añade formaldehído (0,19 g; 6,45 mmol; 2 eq) y cianoborohidruro de sodio (0,41 g; 6,45 mmol; 2 eq). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Los solventes se evaporan a presión reducida y el residuo obtenido se recoge en EtOAc, a continuación se añade una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y el solvente se evapora a presión reducida para obtener 320 mg (31 %) del compuesto del título como un aceite de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,53 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,22-2,15 (m, 6H), 1,20-1,10 (m, 6H), 1,00-0,90 (m, 6H). HPLC (máx. absor.) 99,5 %; tR: 2,84 min. CL/EM: (ES+): 319,1

Compuesto intermedio 41: 2,2,2-trifluoro-N-[5-metoxi-2-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilmetil)fenil]acetamida



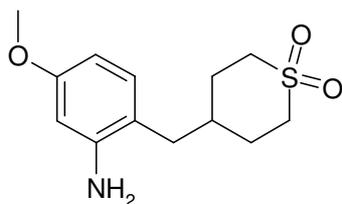
5 Se resuspende 5-metoxi-2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)anilina (1,16 g; 4,24 mmol; 1 eq) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente. La suspensión amarilla se enfría con un baño de hielo y, a continuación, se añade gota a gota trietilamina (2,07 ml; 14,85 mmol; 3,5 eq) seguido de trifluoroacético anhidro (1,26 ml; 8,91 mmol; 2,1 eq). La solución parduzca resultante se deja agitar durante toda la noche mientras se calienta hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trata con agua (10 ml), se separan ambas capas y el producto se extrae de la fase acuosa con DCM (10 ml). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora a presión reducida para obtener 1,6 g de material sin procesar como un aceite de color naranja parduzco, que solidifica en reposo. Tras la purificación en un lecho de sílice (eluyente: n-heptano/EtOAc [1/1]), se obtienen 1,17 g (83 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,71 (sa, 1H), 7,43 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,62-2,58 (m, 4H), 2,44-2,42 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,48-1,32 (m, 3H). HPLC (máx. absor.) 96 %; tR: 4,49 min. CL/EM: (ES+): 334,1; (ES-): 332,1.

15 **Compuesto intermedio 42: N-[2-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metil]-5-metoxifenil]-2,2,2-trifluoroacetamida**



20 A una solución de 2,2,2-trifluoro-N-[5-metoxi-2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)fenil]acetamida (800 mg; 2,4 mmol; 1 eq) en DCM (8 ml) se añade ácido 3-cloro-peroxibenzoico (869,63 mg; 5,04 mmol; 2,1 eq) en 5 porciones a temperatura ambiente. Tras agitar durante 2 min, se obtuvo una suspensión. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 10 min. La suspensión se diluye con DCM (5 ml) y se añade una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml). Se separaron ambas capas, se lavan la fase orgánica 5 veces con una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora a presión reducida para obtener 791 mg de material sin procesar como una espuma solidificada de color parduzco (mezcla de sulfóxido y sulfona). La mezcla se disuelve en DCM (10 ml). Se añadió más ácido 3-cloroperoxibenzoico (207,05 mg; 1,2 mmol; 0,5 eq) y la solución roja parduzca resultante se agita de forma continua a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluye con una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml). Se separan ambas capas y la fase orgánica se lava 5 veces con una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora a presión reducida para obtener 740 mg (84 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,75 (sa, 1H), 7,23 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,04-2,85 (m, 4H), 2,53 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,04-1,74 (m, 5H). HPLC (máx. absor.) 91 %; tR: 3,00 min. CL/EM: (ES-): 364,0.

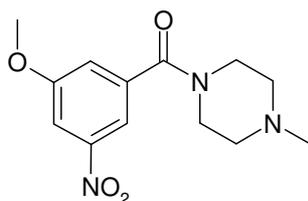
35 **Compuesto intermedio 43: 2-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metil]-5-metoxianilina**



40 Se resuspende N-[2-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metil]-5-metoxifenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (890 mg; 2,44 mmol; 1 eq) en MeOH (15 ml). A la suspensión amarilla parduzca se añade gota a gota una solución de carbonato de potasio (403,98 mg; 2,92 mmol; 1,2 eq) en agua (4 ml). Inmediatamente, la suspensión se aclara. La agitación continua a temperatura ambiente durante 1 h. No se observa conversión. Se añade hidróxido de litio monohidratado

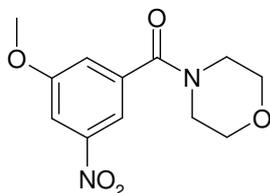
(112,44 mg; 2,68 mmol; 1,1 eq) dando lugar a una solución turbia. Se deja que la agitación continúe a temperatura ambiente durante toda la noche. No se observa conversión. Se añade más hidróxido de litio monohidratado (511,08 mg; 12,18 mmol; 5 eq) como solución en agua (5 ml). La agitación continua a temperatura ambiente durante 4 días. La suspensión se enfría con un baño de hielo y se añade HCl 5 N hasta pH = 1. La solución resultante se concentra a presión reducida hasta que comienza la precipitación (quedan aprox. 5 ml de solución). Se añade n-heptano como antisolvente y el sistema bifásico se enfría con un baño de hielo. El sólido beis obtenido se recoge mediante filtración, se lava dos veces con éter dietílico y se seca a alto vacío para obtener 580 mg (78 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,80 (sa, 2H), 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,7 Hz, 2,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,03-2,99 (m, 4H), 2,61-2,58 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,72-1,61 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 95,5 %; tR: 1,55 min. CL/EM: (ES+): 270,1.

Compuesto intermedio 44: 1-(3-metoxi-5-nitrobenzoi)-4-metilpiperazina



Se disuelve ácido 3-nitro-5-metoxibenzoico (1 g; 5,07 mmol; 1 eq; disponible en el mercado en IMPAMEX) en una mezcla de DCM (40 ml) y THF (10 ml) a temperatura ambiente. A continuación, la solución resultante se enfría a 0 °C y se añade lentamente dicloruro de tionilo (1,1 ml; 15,22 mmol; 3 eq). Después de 30 min, se añade trietilamina (2,11 ml; 15,22 mmol; 3 eq) y 1-metilpiperazina (1,64 ml; 15,22 mmol; 3 eq) a 0 °C y la mezcla de reacción se calienta lentamente hasta TA y se agita durante 48 h. Se añadió agua y se evaporaron los solventes. El producto se extrae con EtOAc y la fase orgánica se lava con Na₂CO₃ acuoso y se seca sobre MgSO₄. El solvente se concentra a presión reducida para obtener 900 mg (63,5 %) del compuesto del título. El siguiente paso se realiza directamente con el material sin procesar. CL/EM: (ES+): 280,3; (ES-): 278,5.

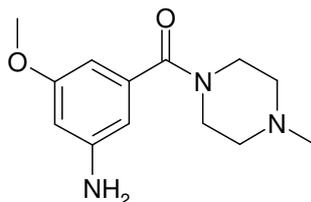
Compuesto intermedio 45: 4-(3-metoxi-5-nitrobenzoi)morfolina



Se disuelve ácido 3-nitro-5-metoxibenzoico (900 mg; 4,57 mmol; 1 eq; disponible en el mercado en IMPAMEX) en THF (5 ml) a temperatura ambiente. Se añade clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,05 g; 5,48 mmol; 1,2 eq) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (987 mg; 7,3 mmol; 1.6 eq) en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 25 min antes de añadir morfolina (795,44 mg; 9,13 mmol; 2 eq). Después de 3 h, la mezcla de reacción se detiene con agua y la fase orgánica se recupera y se lava con ácido cítrico (5 %). La fase acuosa se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el solvente se evapora a presión reducida para obtener 1,2 g (99 %) como un sólido de color amarillo. El siguiente paso se realiza directamente con el material sin procesar. CL/EM: (ES+): 267,3; (ES-): 265,3.

Procedimiento F

Compuesto intermedio 46: 3-metoxi-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]anilina

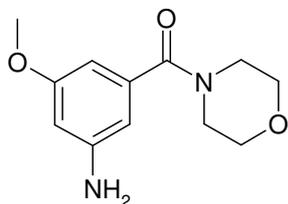


Se calientan 1-(3-metoxi-5-nitrobenzoi)-4-metilpiperazina (900 mg; 3,22 mmol; 1 eq) y polvo de hierro (719,82 mg; 12,89 mmol; 4 eq) durante 1 h a 100 °C en una mezcla de AcOH (10 ml) y EtOH (10 ml). La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se concentra al vacío y se basifica con Na₂CO₃ acuoso. El producto se extrae con

EtOAc. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el solvente se evapora a presión reducida para obtener 500 mg (62 %) del compuesto del título como un aceite de color naranja. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 6,20-6,17 (m, 1H), 6,11-6,10 (m, 1H), 6,01-5,99 (m, 1H), 5,35-5,27 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,55-3,53 (m, 4H), 2,30-2,28 (m, 4H), 2,18 (s, 3H). CL/EM: (ES+): 250,4.

5

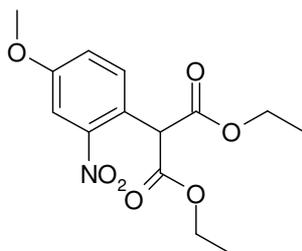
Compuesto intermedio 47: 3-metoxi-5-(morfolin-4-ilcarbonil)anilina



10 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento F, se obtiene el compuesto intermedio 47 a partir de 4-(3-metoxi-5-nitrobenzoil)morfolina (1,2 g; 4,51 mmol; 1 eq) y polvo de hierro (1 g; 18,03 mmol; 4 eq) en una mezcla de AcOH (10 ml) y EtOH (10 ml) a 85 °C durante 2 h para obtener 820 mg (77 %) del compuesto del título como un aceite de color naranja. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 6,25-6,20 (m, 1H), 6,15-6,12 (m, 1H), 6,05-5,99 (m, 1H), 5,45-5,37 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,55-3,43 (m, 4H), 2,40-2,28 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 59 %; tR: 1,03 min. CL/EM: (ES+): 237,4.

15

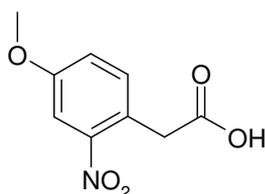
Compuesto intermedio 48: (4-metoxi-2-nitrofenil)malonato de dietilo



20 A una suspensión de hidruro de sodio (2,81 g; 117,28 mmol; 2,2 eq) en DMF (35 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añade dietil malonato (17,89 ml; 117,28 mmol; 2,2 eq) lentamente a 0 °C durante 20 min seguido de fluoruro de cesio (404,91 mg; 2,67 mmol; 0,05 eq) y 1-cloro-4-metoxi-2-nitrobenzoceno (10 g; 53,31 mmol; 1 eq; disponible en el mercado en ACROS). La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 45 min y, a continuación, se calienta a 105 °C durante toda la noche. La reacción se detiene mediante la adición de agua y se elimina la DMF a presión reducida. El residuo obtenido se recoge en EtOAc y, a continuación, se añade una solución acuosa de NaHCO₃. La fase orgánica se separa y se seca sobre MgSO₄. El solvente se elimina a presión reducida para obtener 25 g de un aceite de color marrón que se purifica en gel de sílice (800 g) usando ciclohexano/EtOAc (95/5) como eluyente, obteniéndose 4,7 g (28 %) del compuesto del título como un aceite de color amarillo. HPLC (máx. absor.) 89 %; tR: 4,25 min. CL/EM: (ES+): 312,1; (ES-): 310,1.

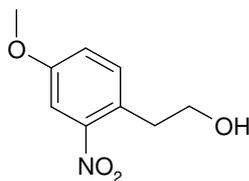
30

Compuesto intermedio 49: ácido (4-metoxi-2-nitrofenil)acético

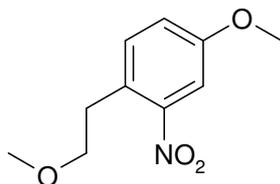


35 Se calienta una solución de (4-metoxi-2-nitrofenil)malonato de dietilo (1,1 g; 3,53 mmol; 1 eq) en una mezcla de EtOH (25 ml) e hidróxido de sodio (25 ml; 1 M; 25 mmol; 7,07 eq) durante 1 h a 90 °C. Los solventes se eliminan a presión reducida y el polvo de color amarillo anaranjado se resuspende en THF (20 ml). Después de enfriar hasta 0 °C, se añade HCl 5 M (20 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo a 85 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, las dos fases se separan y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄. La fase acuosa se trata dos veces con EtOAc (50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y, a continuación, se concentra hasta sequedad para obtener 850 mg (100 %) del compuesto del título como un sólido de color marrón. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,20-8,10 (m, 1H), 7,45 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,0, 3,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,67 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 89 %; tR: 2,54 min. CL/EM: (ES+): 229,0 (M+NH₄⁺).

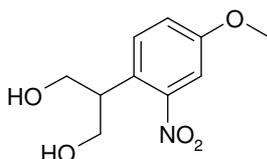
40

Compuesto intermedio 50: 2-(4-metoxi-2-nitrofenil)etanol

5 A una solución de ácido (4-metoxi-2-nitrofenil)acético (400 mg; 1,9 mmol; 1 eq) en THF (10 ml) a 0 °C se añade lentamente bajo atmósfera de nitrógeno el complejo borano-tetrahidrofurano (4,74 ml; 1 M; 4,7 mmol; 2,5 eq) y la reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. No se observa conversión. La mezcla de reacción se calienta a 70 °C durante 2 h. La reacción se detiene mediante la adición de agua y se extrae el producto esperado con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el solvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se
 10 purifica mediante cromatografía ultrarrápida usando ciclohexano/EtOAc (7/3) como eluyente para obtener 350 mg (94 %) del compuesto del título como un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,20 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 8,0, 3,0 Hz, 1H), 3,66 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,86 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 1,88 (sa, 1H). HPLC (máx. absor.) 100 %; tR: 2,48 min.

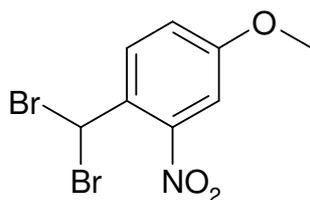
Compuesto intermedio 51: 4-metoxi-1-(2-metoxietil)-2-nitrobenceno

20 A una solución de 2-(4-metoxi-2-nitrofenil)etanol (1 g; 5,07 mmol; 1 eq) en THF (50 ml) se añade hidruro de sodio (406 mg; 10,14 mmol; 2 eq) a 0 °C y la mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 10 min antes de la adición de yodometano (0,63 ml; 10,14 mmol; 2 eq.). La mezcla de reacción se agita durante toda la noche. Se detiene mediante la adición de agua. El producto se extrae con EtOAc y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄. El solvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida usando una mezcla de éter de petróleo y EtOAc (70/30) como eluyente. Los solventes se evaporan para obtener 680 mg (63 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,35 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,54 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,01 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 94 %; tR: 4,18 min.

Compuesto intermedio 52: 2-(4-metoxi-2-nitrofenil)propano-1,3-diol

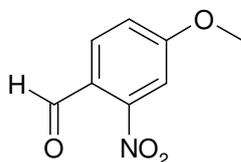
30 A una solución de (4-metoxi-2-nitrofenil)malonato de dietilo (1 g; 3,21 mmol; 1 eq) en THF (25 ml) se añade lentamente a 0 °C bajo una atmósfera inerte hidruro de diisobutilaluminio (16 ml; 1,2 M; 19,3 mmol; 6 eq). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 1 h más; a continuación se detiene cuidadosamente con agua. El producto se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el solvente se elimina a presión reducida. El residuo sin procesar se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM/acetona [8/2]) para obtener 220 mg (30 %) del compuesto del título como un sólido de color rojo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,49 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 4,70-4,60 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,15 (c, *J* = 9,0 Hz, 1H). HPLC (máx. absor.) 98,5 %; tR: 1,81 min. CL/EM: (ES+): 227,1.

Compuesto intermedio 53: 1-(dibromometil)-4-metoxi-2-nitrobenceno



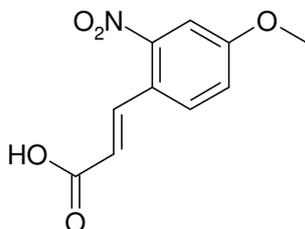
Se calienta a reflujo a 80 °C una mezcla de 4-metil-3-nitroanisol (50 g; 0,30 mol), benzoilperóxido (7,22 g; 0,030 mol) y N-bromosuccinimida (111,8 g; 0,63 mol) en CCl₄ (500 ml) bajo atmósfera de nitrógeno durante 24 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra y, a continuación, se lava con CCl₄. El solvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía usando gel de sílice (tamaño de poro 60-120) y éter de petróleo/EtOAc como eluyente para obtener 42 g (43 %) del compuesto del título como un líquido de color amarillo anaranjado. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,15-8,13 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38-7,39 (m, 1H), 7,24-7,25 (m, 1H), 3,80 (s, 3H).

Compuesto intermedio 54: 4-metoxi-2-nitrobenzaldehído



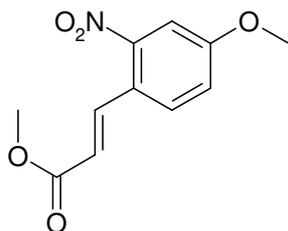
Se calienta a reflujo durante 22 h una mezcla de 1-(dibromometil)-4-metoxi-2-nitrobenzene (42 g; 0,23 mol) y NaHCO₃ (3 eq) en agua (400 ml). La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y el producto se extrae con EtOAc (2 x 150 ml). La capa orgánica se lava con una solución de HCl 1,5 N (2 x 100 ml), agua (2 x 100 ml) y salmuera; a continuación, se seca sobre Na₂SO₄. El solvente se elimina a presión reducida para obtener 20 g (85 %) del compuesto del título como un sólido de color marrón. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10,03 (s, 1H), 7,93-7,95 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,40-7,41 (m, 1H), 3,93 (s, 3H).

Compuesto intermedio 55: ácido (2E)-3-(4-metoxi-2-nitrofenil)acrílico



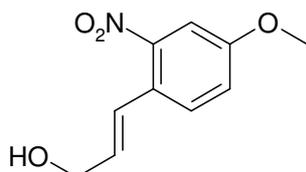
A una mezcla de 4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (20 g; 0,11 mol) y ácido malónico (28,8 g; 0,28 mol) en piridina (200 ml) se añade piperidina (1 ml, cantidad catalítica) y la mezcla se calienta a reflujo a 125 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el solvente se elimina a presión reducida y el residuo se acidifica con HCl 1,5 N. El producto se extrae con EtOAc y la capa orgánica se lava con agua y salmuera y, a continuación, se seca sobre Na₂SO₄. El solvente se elimina a presión reducida para obtener 16 g (65 %) del compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 12,59 (sa, 1H), 7,91-7,93 (m, 1H), 7,68-7,72 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 3,87 (s, 3H).

Compuesto intermedio 56: (2E)-3-(4-metoxi-2-nitrofenil)acrilato de metilo



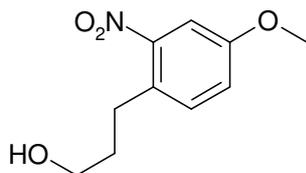
A una mezcla de ácido (2E)-3-(4-metoxi-2-nitrofenil)acrílico (16 g; 0,067 mol) en MeOH seco (150 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añade gota a gota cloruro de tionilo (12,3 ml; 0,169 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 h y, acontecimiento, se enfría a temperatura ambiente. El solvente se elimina a presión reducida y el residuo se recoge en EtOAc. La capa orgánica se lava con NaHCO₃ acuoso al 10 %, agua y salmuera y, a continuación, se seca sobre Na₂SO₄. El solvente se elimina a presión reducida para obtener 14 g (88 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 8,03-8,07 (m, 1H), 7,58-7,60 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 6,29-6,33 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

Compuesto intermedio 57: (2E)-3-(4-metoxi-2-nitrofenil)prop-2-en-1-ol



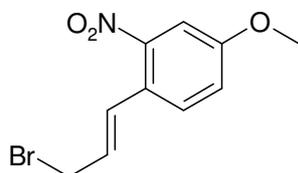
A una solución en agitación de (2E)-3-(4-metoxi-2-nitrofenil)acrilato de metilo (14 g; 0,06 mol) en tolueno seco (150 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añade gota a gota DIBAL-H (63 ml; 0,19 mol; 3 M) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla de reacción se detiene con MeOH (60 ml) y, a continuación, se añade HCl 1,5 N (60 ml). Tras la adición de otros 100 ml de HCl 1,5 N, el producto se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua y salmuera y, a continuación, se seca sobre Na₂SO₄. El solvente se elimina a presión reducida para obtener 10 g (81 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7,52-7,54 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,0-7,04 (m, 1H), 6,22-6,29 (m, 1H), 4,35-4,37 (m, 2H), 3,88 (s, 3H).

Compuesto intermedio 58: 3-(4-metoxi-2-nitrofenil)propan-1-ol

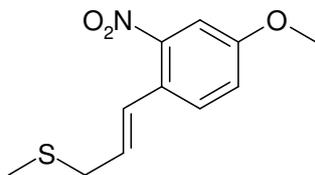


A una solución de (2E)-3-(4-metoxi-2-nitrofenil)acrilato de metilo (450 mg; 1,9 mmol; 1 eq) en THF (30 ml) se añade borohidruro de litio (25 mg; 1,14 mmol; 0,6 eq) a 0 °C en agitación. Se retira el baño frío y se deja que la agitación continúe a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añade más borohidruro de litio (10 mg; 0,47 mmol; 0,25 eq) a temperatura ambiente. Se enfría la solución amarilla turbia con un baño de hielo y la reacción se detiene con NH₄Cl (10 ml). Se añade agua (pH = 12) y, a continuación, HCl 5 N hasta pH = 2. El producto se extrae con MTBE (3 x 25 ml) y la capa orgánica combinada se lava con salmuera (30 ml) y se seca sobre MgSO₄ para obtener un aceite de color marrón. Se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (n-heptano/EtOAc = 3:1, 2:1), obteniéndose 240 mg (60 %) de una mezcla que incluye el compuesto del título y el correspondiente alcohol alílico como un aceite de color naranja amarillento. HPLC (máx. absor.) 99 % (mezcla); tR: 2,85 min.

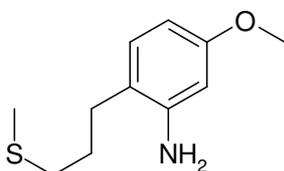
Compuesto intermedio 59: 1-[3-bromoprop-1-enil]-4-metoxi-2-nitrobenzoceno



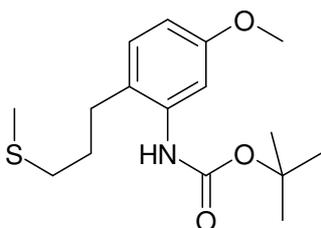
A una pasta en agitación de trifetil fosfina (16,4 g; 0,627 mol) en DCM seco (150 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se añade gota a gota una solución de bromo (3,2 ml; 0,0627 mol) en DCM (30 ml). Después de agitar durante 15 min, se añade gota a gota una solución de (2E)-3-(4-metoxi-2-nitrofenil)prop-2-en-1-ol (10 g; 0,044 mol) en DCM seco (100 ml) a la mezcla de reacción seguido por la adición gota a gota de piridina (5,05 ml; 0,06 mol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante otras 4 h, la mezcla de reacción se detiene con hielo y el producto se extrae con DCM. La capa orgánica se lava con agua y después con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. El solvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía usando gel de sílice (tamaño de poro 60-120) y éter de petróleo/EtOAc como eluyente para obtener (7 g; 53 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7,52-7,55 (m, 1H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 6,23-6,29 (m, 1H), 4,15-4,18 (m, 2H), 3,88 (s, 3H).

Compuesto intermedio 60: 4-metoxi-1-[(3-(metiltio)prop-1-enil]-2-nitrobenzoceno

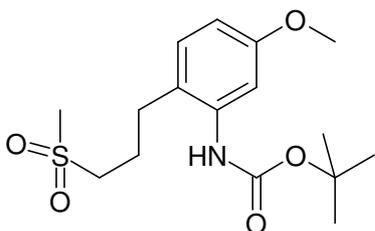
- 5 A una solución en agitación de 1-[3-bromoprop-1-enil]-4-metoxi-2-nitrobenzoceno (5 g; 0,03 mol) en DCM seco (100 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se añade tiometóxido sódico (2,6 g; 0,04 mol) en porciones. Tras la agitación a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla de reacción se diluye con DCM (100 ml) y la fase orgánica se lava con agua y después con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra al vacío para obtener (4 g; 97 %) del compuesto del título como un líquido de color marrón.
- 10 RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7,52-7,55 (m, 1H), 7,44-7,45 (m, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 6,85-6,90 (m, 1H), 6,06-6,10 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,27-3,30 (m, 2H), 2,09 (s, 3H).

Compuesto intermedio 61: 5-metoxi-2-[3-(metiltio)propil]anilina

- 15
- A una solución de 4-metoxi-1-[(3-(metiltio)prop-1-enil]-2-nitrobenzoceno (5 g) en EtOH seco (300 ml), se añade paladio sobre carbón activado (5 g; 10 %) y la mezcla se hidrogena a una presión de 7 kg/cm² de hidrógeno durante 12 h. El catalizador se elimina mediante filtración y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía usando gel de sílice (tamaño de poro 60-120) y éter de petróleo/EtOAc como eluyente para obtener (3 g; 66 %) del compuesto del título como un líquido espeso de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 6,74-6,77 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,03-6,06 (m, 1H), 4,83 (sa, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,38-2,48 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,66-1,71 (m, 2H).
- 20

Compuesto intermedio 62: 5-metoxi-2-[3-(metiltio)propil]fenilcarbamato de *terc*-butilo

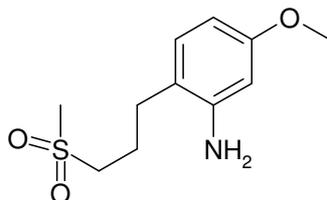
- 25
- A una solución en agitación de 5-metoxi-2-[3-(metiltio)propil]anilina (5 g; 0,02 mol) en THF seco (100 ml) se añade dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,1 g; 0,03 mol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 horas a presión reducida. El solvente se elimina a presión reducida para obtener (7 g; 90 %) del compuesto del título como un líquido de color marrón. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,48 (s, 1H), 7,05-7,07 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,65-6,67 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,49-2,50 (m, 2H), 2,39-2,43 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,68-1,71 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).
- 30

Compuesto intermedio 63: 5-metoxi-2-[3-(metilsulfonyl)propil]fenilcarbamato de *terc*-butilo

- 35
- 46

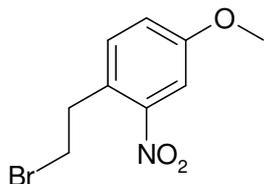
A una solución en agitación de 5-metoxi-2-[3-(metiltio)propil]fenilcarbamato de *terc*-butilo (7 g; 0,02 mol) en DCM seco (200 ml) a 0 °C se añade m-CPBA (15,91 g; 0,09 mol) en una porción y la mezcla de reacción se agita durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se recoge mediante filtración y el filtrado se lava con NaOH acuoso al 2 % y se seca sobre Na₂SO₄. El solvente se elimina a presión reducida para obtener (6 g; 77 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,54 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,67-6,69 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,00-3,04 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,59-2,62 (m, 2H), 1,87-1,91 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Compuesto intermedio 64: 5-metoxi-2-[3-(metilsulfonyl)propil]anilina - sal de HCl



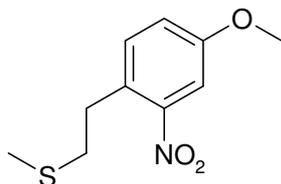
A una solución en agitación de 5-metoxi-2-[3-(metiltio)propil]fenilcarbamato de *terc*-butilo (6,5 g; 0,02 mol) en dioxano (10 ml) se añade HCl 3 M en dioxano (150 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agita durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida para obtener un sólido de color marrón. El sólido se recoge en acetonitrilo (30 ml) y se filtra la suspensión resultante. El sólido se seca al vacío para obtener (2,1 g; 45 %) del compuesto del título como un sólido de color marrón pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9,50-10,2 (m, 3H), 7,19-7,21 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,78-6,80 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,08-3,12 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,63-2,67 (m, 2H), 1,93-1,96 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 93 %; tR (min) 4,98. CL/EM: (ES⁺): 244.

Compuesto intermedio 65: 1-(2-bromoetil)-4-metoxi-2-nitrobenzenceno



Se enfría hasta 0-5 °C una suspensión de trifetilfosfina (26 g; 1 mol) en DCM (100 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a 25-26 °C. Se añade una solución de bromo (15,9 g; 0,1 mol) en DCM (150 ml) durante 30 min a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 15 min a 0-5 °C. Se añade una solución de 2-(4-metoxi-2-nitrofenil)etanol (14 g; 0,07 mol) y piridina (7,8 g; 0,1 mol) en DCM (100 ml) a la mezcla de reacción anterior durante 30 min a 0-5 °C. La mezcla de reacción resultante se calienta hasta 25-26 °C y se agita durante 3 h. La reacción se detiene mediante la adición de agua fría (250 ml). El producto sin procesar se extrae con DCM (2 x 200 ml). La capa orgánica se lava con agua y salmuera (200 ml cada uno), se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra hasta sequedad. El residuo sin procesar obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice de tamaño de poro 60-120, eluyente: EtOAc al 5 % en éter de petróleo) para obtener 14,7 g (79 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7,51-7,49 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,82-3,68 (m, 2H), 3,32-3,27 (m, 2H).

Compuesto intermedio 66: 4-metoxi-1-[2-(metiltio)etil]-2-nitrobenzenceno

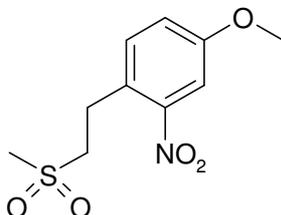


Una suspensión de 1-(2-bromoetil)-4-metoxi-2-nitrobenzenceno (14,7 g; 0,06 mol) en EtOH (150 ml) se agita a 25-26 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añade tiometóxido de sodio (7,9 g; 0,1 mol) en una porción a 25-26 °C y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 12 h. El solvente se elimina a presión reducida y el residuo marrón se recoge en agua fría (100 ml). El producto sin procesar se extrae con EtOAc (2 x 200 ml). La capa orgánica se lava con agua y salmuera (200 ml cada uno), se seca sobre Na₂SO₄ y el solvente se elimina a presión reducida para obtener un aceite de color marrón. El producto sin procesar se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice de tamaño de poro 60-120, eluyente EtOAc al 2 % en éter de petróleo) para obtener 8,3 g (67 %) del compuesto del título como un

líquido de color marrón claro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7,47-7,45 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,01-2,97 (m, 2H), 2,69-2,66 (m, 2H), 2,05 (s, 3H). CL/EM: (ES+) 227,9.

Compuesto intermedio 67: 2-(4-metoxi-2-nitrofenil)etilmetilsulfona

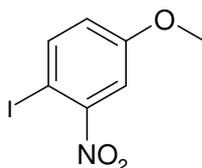
5



Se recoge 4-metoxi-1-[2-(metiltio)etil]-2-nitrobenzono (5 g; 22 mmol) en DCM (120 ml) a 25-26 °C bajo atmósfera de nitrógeno y, a continuación, se enfría a -10 °C. Se añade m-CPBA (8,7 g; 35 mmol) en una porción y se agita durante 3 h a -10 °C. La reacción se detiene mediante la adición de agua fría (150 ml). El producto sin procesar se extrae con DCM (2 × 250 ml). La capa orgánica se lava con una solución de bicarbonato de sodio, agua y salmuera (150 ml cada uno) y, a continuación, se seca sobre Na₂SO₄ y el solvente se elimina a presión reducida para obtener 4,6 g (78 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7,53-7,50 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,41-3,32 (m, 2H), 3,18-3,14 (m, 2H), 3,00 (s, 3H).

15

Compuesto intermedio 68: 1-yodo-4-metoxi-2-nitrobenzono

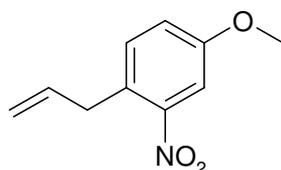


Se calienta a reflujo durante 15 min una mezcla de 4-metoxi-2-nitroanilina (20 g; 0,12 mol) y HCl concentrado (30 ml) en agua (30 ml). La mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C en un baño de hielo. Se añade gota a gota una solución de nitrito de sodio (10 g; 0,14 mol) en agua (30 ml) durante 30 min. La solución resultante se agita a 0 °C durante 30 min y, a continuación, se añade gota a gota a una solución fría de yoduro de potasio (30 g; 0,18 mol) en agua (30 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 h, se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con EtOH (200 ml). La fase orgánica se lava con HCl 3 N (100 ml) y, a continuación, con agua y se seca sobre Na₂SO₄. El solvente se elimina a presión reducida y el producto sin procesar se purifica mediante cromatografía en columna usando hexano como eluyente, obteniéndose 16 g (88 %) del compuesto del título como un sólido cristalino de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7,93-7,91 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 3,82 (s, 3H).

25

Compuesto intermedio 69: 1-alil-4-metoxi-2-nitrobenzono

30

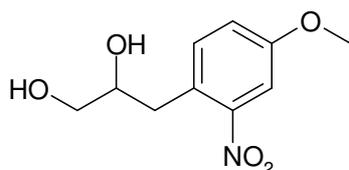


A una solución de 1-yodo-4-metoxi-2-nitrobenzono (5 g; 18 mmol) en THF (500 ml) se añade fluoruro de cesio (11 g; 72 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,56 g; 48 mmol). La mezcla resultante se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se añade gota a gota una solución de éster pinacol del ácido alil borónico (5,6 ml; 33 mmol) en THF (15 ml). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 24 h y, a continuación, se diluye con hexano (100 ml), seguido de agua (100 ml). El producto se extrae con hexano (2 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (150 ml) y después con salmuera (150 ml) y se secan sobre Na₂SO₄. El solvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna usando hexano como eluyente, obteniéndose 1,8 g (48 %) del compuesto del título como un líquido de color marrón. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7,93-7,91 (m, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 5,0-4,9 (m, 2H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,53-3,51 (m, 2H).

40

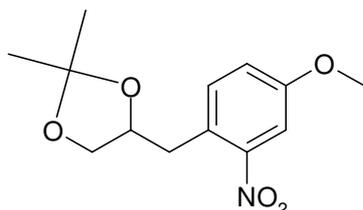
Compuesto intermedio 70: (2S, 2R)-3-(4-metoxi-2-nitrofenil)propano-1,2-diol

45



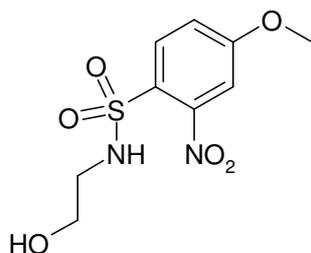
5 A una solución en agitación de AD-Mix-alfa (5 g) y metanosulfonamida (500 mg; 5 mmol) en una mezcla de *tert*-butanol (30 ml) y agua (30 ml) a 0 °C se añade 1-alil-4-metoxi-2-nitrobenzoceno (1 g; 5 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 5 h y luego a temperatura ambiente durante 14 h. Se añade sulfito de sodio (5 g) y la mezcla se agita durante 2 h más. La mezcla se diluye con EtOAc (50 ml), se lava con agua (2 × 30 ml) y después con salmuera (2 × 20 ml) y se seca sobre Na₂SO₄. El solvente se elimina a presión reducida y el producto sin procesar se purifica mediante una cromatografía en columna usando hexano: EtOAc (8:2) como eluyente para obtener 0,3 g (40 %) del compuesto del título como un líquido de color marrón. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7,62-7,60 (m, 1H), 7,33-7,60 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 5,50-5,40 (m, 1H), 4,87-4,84 (m, 1H), 4,64-4,63 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,72-3,69 (m, 2H).

Compuesto intermedio 71: (4S, 4R)-4-(4-metoxi-2-nitrobenzoceno)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano



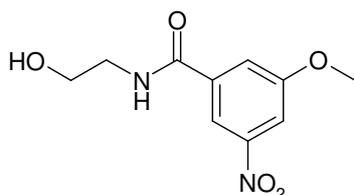
15 A una solución en agitación de (2S, 2R)-3-(4-metoxi-2-nitrofenil) propano-1,2-diol (3 g; 13,2 mmol) in 2,2-dimetoxipropano (30 ml) se añade piridinio *p*-toluenosulfonato (300 mg; 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h y el sólido formado se recogió por filtración. El filtrado se concentra a presión reducida y, a continuación, se recoge en EtOAc. La fase orgánica se lava con agua y se seca sobre Na₂SO₄. El solvente se elimina a presión reducida para obtener 2,2 g (62 %) del compuesto del título como un líquido espeso de color marrón. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7,44-7,42 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 4,22-4,19 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,08-2,9 (m, 2H), 2,42 (s, 6H).

Compuesto intermedio 72: N-(2-hidroxiethyl)-4-metoxi-2-nitrobenzenosulfonamida



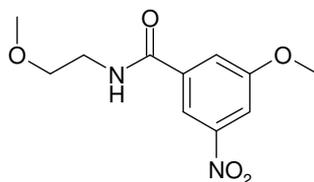
25 Se disuelve cloruro de 4-metoxi-2-nitrobenzenosulfonilo (3,1 g; 12,3 mmol; 1 eq) en DCM (60 ml) en presencia de trietilamina (1,7 ml; 12,3 mmol; 1 eq) a 0 °C. A continuación se añade etanolamina (0,6 ml; 13,6 mmol; 1,1 eq) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se añade agua a la mezcla de reacción y después Na₂CO₃ acuoso. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el solvente se evapora a presión reducida para obtener 2,9 g (85 %) del compuesto del título como un aceite de color naranja. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,92 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 4,79-4,71 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,42-3,46 (m, 2H), 2,92-2,87 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 52,3 %; tR: 2,28 min. UPLC/EM: (ES+) 277,2; (ES-) 275,2.

Compuesto intermedio 73: N-(2-hidroxiethyl)-3-metoxi-5-nitrobenzamid



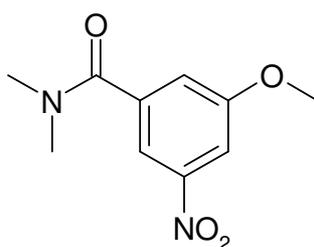
Se añade cloruro de oxalilo (6,4 g; 50,7 mmol; 5 eq) a una suspensión de ácido 3-nitro-5-metoxibenzoico (2 g; 10 mmol; 1 eq) y DMF (cat.) en DCM (50 ml) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h y, a continuación, se evapora hasta sequedad. El residuo se recoge en THF (20 ml) y se añade a una solución de etanolamina (3,1 g; 50,7 mmol; 5 eq) y DIEA (6,6 g; 50,7 mmol; 5 eq) en THF (40 ml). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se evapora hasta sequedad y el residuo se reparte entre EtOAc y HCl 0,5 M. La fase acuosa se extrae con EtOAc (3x) y la capa orgánica combinada se lava sucesivamente con HCl 0,5 M (2x) y después con salmuera (2x). Tras secar sobre MgSO₄, la solución se concentra al vacío para obtener un sólido de color amarillo. Tras la trituración en una mezcla de EtOAc y Et₂O seguido de filtración, se obtienen 1,35 g (55 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,84 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,29 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 4,77 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,54 (c, J = 5,8 Hz, 2H), 3,35 (c, J = 5,6 Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 1,73 min.

15 **Compuesto intermedio 74: 3-metoxi-N-(2-metoxietil)-5-nitrobenzamida**



A una solución de ácido 3-metoxi-5-nitrobenzoico (1 g; 5,1 mmol; 1 eq) en DCM (40 ml) se añade clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (972 mg; 5,1 mmol; 1 eq). Después de 5 min, se añade 2-metoxietilamina (381 mg; 5,1 mmol; 1 eq) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se detiene a continuación con agua y el producto esperado se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con una solución acuosa de Na₂CO₃ y, a continuación, se seca sobre MgSO₄. El solvente se evapora hasta sequedad para obtener 1,3 g (100 %) del compuesto del título como un aceite de color naranja. HPLC (máx. absor.) 73,0 %; tR: 2,98 min.

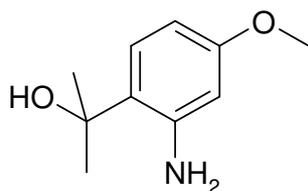
25 **Compuesto intermedio 75: 3-metoxi-N,N-dimetil-5-nitrobenzamida**



Se preactiva ácido 3-metoxi-5-nitrobenzoico (1 g; 5,1 mmol; 1 eq) con clorhidrato de n-(3-dimetilaminopropil)-n'-etilcarbodiimida (1,2 g; 6,1 mmol; 1,2 eq) en DCM (30 ml) durante 10 min. A continuación se añade dimetilamina (343 mg; 7,6 mmol; 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche. Después de detener la mezcla de reacción con agua, la fase orgánica se lava con agua y ácido cítrico (5 %) y se seca sobre MgSO₄. El solvente se evapora hasta sequedad para obtener 1,1 g (97 %) del compuesto del título como un aceite de color rojo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,83-7,77 (m, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,96 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 91,9 %; tR: 2,52 min.

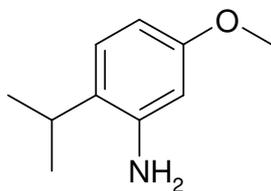
30 **Compuesto intermedio 76: 2-(2-amino-4-metoxifenil)propan-2-ol**

40



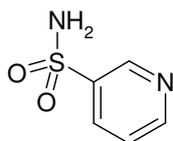
Se diluye bromuro de metilmagnesio (9,2 ml; 27,6 mmol; 5 eq) en THF (30 ml) a 0 °C y se desgasifica con nitrógeno durante 10 min. Se añade lentamente una solución de éster metílico del ácido 2-amino-4-metoxi-benzoico (1 g; 5,5 mmol; 1 eq) en THF (10 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añade agua (1 ml) lentamente y el compuesto esperado se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el solvente se elimina a presión reducida para obtener 1,1 g de un residuo sin procesar. Se purifica en gel de sílice usando ciclohexano/EtOAc (80/20) como eluyente para obtener 700 mg (70 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 6,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,05 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 5,46-5,40 (m, 2H), 5,10-5,05 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 100 %; tR: 1,49 min.

Compuesto intermedio 77: 2-isopropil-5-metoxianilina



A una solución de 2-(2-amino-4-metoxifenil)propan-2-ol (210 mg; 1,2 mmol; 1 eq) en una mezcla de EtOH (10 ml), EtOAc (3 ml) y HCl 5 N (1 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añade paladio sobre carbono activado (130 mg; 10 %) y la mezcla de reacción se hidrogena durante 1 semana a temperatura ambiente a 1 atmósfera. El catalizador se filtra a través de celite y los solventes orgánicos se eliminan al vacío. El residuo se recoge en EtOAc. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se seca sobre MgSO₄. El solvente se evapora a presión reducida para obtener 160 mg (84 %) del compuesto del título como un aceite de color rojo. El compuesto se usa en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 6,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,05 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 5,45-5,39 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,30-3,11 (m, 1H), 1,97 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 70 %; tR: 1,88 min.

Compuesto intermedio 78: piridin-3-sulfonamida



A una solución de cloruro de piridin-3-sulfonilo (1 g; 5,6 mmol; 1 eq, disponible en el mercado en Davos) en THF (5 ml) se añade amoníaco en dioxano (23,9 ml; 2 M; 47,9 mmol; 8,5 eq). La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se elimina y el residuo se recoge en DCM. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, después con salmuera y el DCM se elimina a presión reducida para obtener, tras secar al vacío a 40 °C, 637 mg (71 %) del compuesto del título como un polvo amarillento. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,20-8,90 (m, 1H), 8,85-8,75 (m, 1H), 8,40-8,05 (m, 1H), 7,80-7,40 (m, 3H).

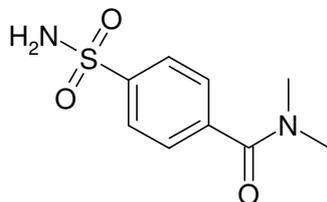
Compuesto intermedio 79: 5-(aminosulfonil)- 2-metilpiridin-*N*-óxido



A una solución de 6-metilpiridin-3-sulfonamida (0,5 g, 3 mmol) en cloroformo (40 ml) se añade mCPBA (1,5 g; 8,7 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche bajo atmósfera de nitrógeno. El solvente se evapora a presión reducida. El residuo se recoge en ACN y el precipitado se filtra y, a continuación, se seca al vacío para

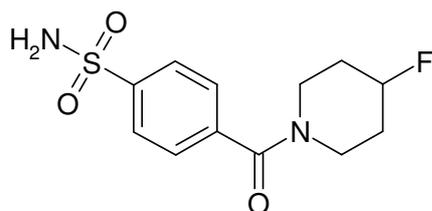
obtener 0,4 g (73 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8,53 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 2,4 (s, 3H).

Compuesto intermedio 80: 4-(aminosulfonil)-N,N-dimetilbenzamida



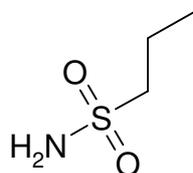
10 A una solución de 4-carboxibencenosulfonamida (5 g; 24,8 mmol; 1 eq) en THF (75 ml) a 0 °C se añade en una porción 1,1'-carbonildiimidazol (4,8 g; 29,8 mmol; 1,2 eq) y la mezcla de reacción se agita durante 3 h a temperatura ambiente. Se añade una solución de dimetilamina (37,3 ml; 2 M; 74,6 mmol; 3 eq) en THF gota a gota durante 20 min y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se elimina a presión reducida y el residuo se diluye con EtOAc (100 ml) y la fase orgánica se lava con una solución al 10 % de NaHCO₃ (30 ml). Se filtra el precipitado blanco formado en la fase acuosa, se lava con agua y se seca al vacío para obtener 4,1 g (72 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,45 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,88 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 1,07 min. CL/EM: (ES+) 229,0.

Compuesto intermedio 81: 4-[(4-fluoropiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida



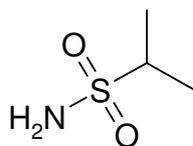
25 A una solución de 4-carboxibencenosulfonamida (2 g; 9,9 mmol; 1 eq) en THF (30 ml) a 0 °C se añade en una porción 1,1'-carbonildiimidazol (1,9 g; 11,9 mmol; 1,2 eq) y la mezcla se agita durante 3 h a temperatura ambiente. Se añade gota a gota 4-fluoropiperidina (3,1 g; 29,8 mmol; 3 eq) in THF (3 ml) y DMF (10 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se elimina a presión reducida y se añade una solución saturada de NaHCO₃ al aceite incoloro, el cual precipita. Se filtra el sólido, se lava con agua y se seca al vacío para obtener 2,6 g (91 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,87 (d, J = 8,3, 2H), 7,58 (d, J = 8,3, 2H), 7,37 (sa, 2H), 4,92 (d, J = 48,2, 1H), 3,67 (sa, 2H), 3,25 (sa, 2H), 1,87 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 1,77 min. CL/EM: (ES+) 287,0; (ES-) 285,0

30 **Compuesto intermedio 82: propano-1-sulfonamida**



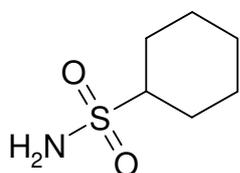
35 Se satura dietiléter (20 ml) con amoníaco y la solución se enfría hasta 0 °C y, a continuación, se añade gota a gota cloruro de 1-propanosulfonilo (0,8 ml; 7 mmol; 1 eq) a la solución y se burbujea amoníaco a su través durante 10 m in a 0 °C. El solvente se evapora y el residuo se resuspende en DCM. Tras la sonicación, el sólido se filtra y el filtrado se evapora para obtener 878 mg (100 %) del compuesto del título como un líquido incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 4,64 (sa, 2H), 3,13-3,08 (m, 2H), 1,94-1,87 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

40 **Compuesto intermedio 83: propano-2-sulfonamida**



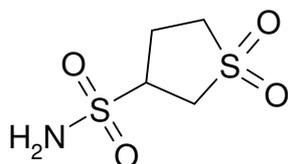
Se satura dietiléter anhidro (20 ml) con amoníaco y, a continuación, se añade gota a gota a la solución cloruro de isopropilsulfonilo (0,8 ml; 7 mmol; 1 eq) a 0 °C. Se burbujea amoníaco a través de la solución durante 30 min más y, a continuación, se agita a temperatura ambiente durante 2 días. Se evapora el solvente y el residuo se resuspende en DCM. El NH₄Cl formado se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida para obtener un residuo sólido. Se purifica usando una columna de SPE NH₂ (2 g) usando DCM como eluyente, obteniéndose, tras la evaporación del solvente y el secado, 750 mg (87 %) del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 4,66 (sa, 2H), 3,22 (sept., J = 6,8 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Compuesto intermedio 84: ciclohexanosulfonamida



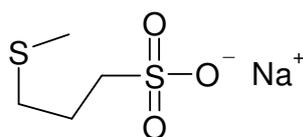
Se satura dietiléter (20 ml) con amoníaco y, a continuación, se añade gota a gota cloruro de ciclohexanosulfonilo (909 mg; 5 mmol; 1 eq) a la mezcla de reacción a 0 °C. Se burbujea amoníaco a través de la solución durante 10 min más. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Se evapora el solvente y el residuo se tritura en DCM. El NH₄Cl formado se filtra y el filtrado se concentra. El residuo obtenido se seca y se purifica usando un lecho de sílice. El producto se eluye con DCM y, a continuación, el solvente se elimina a presión reducida para obtener 743 mg (91 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ. 4,39 (sa, 2H), 2,92 (tt, J = 11,9, 3,5 Hz, 1H), 2,28-2,23 (m, 2H), 1,95-1,89 (m, 2H), 1,76-1,70 (m, 1H), 1,57-1,45 (m, 2H), 1,38-1,14 (m, 3H).

Compuesto intermedio 85: 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno-3-sulfonamida



Se satura dioxano (30 ml) con amoníaco y se enfría hasta 0 °C. A continuación se añade gota a gota una solución de 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno-3-sulfonilo (0,5 g; 2,3 mmol; 1 eq) en dioxano (5 ml) durante 10 min. Se deja que la mezcla de reacción vuelva a la temperatura ambiente y se agita durante 3 h manteniendo a la vez el burbujeo de amoníaco. La suspensión se filtra a través de un lecho corto de sílice usando dioxano como eluyente y la solución resultante se concentra al vacío para obtener un aceite de color ligeramente amarillo. El aceite se recoge en MeOH y el solvente se evapora para obtener 0,37 g (81 %) del compuesto del título como un sólido de color beis. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,25 (s, 2H), 3,98 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 14,0, 9,1 Hz, 1H), 3,38-3,14 (m, 3H), 2,50-2,24 (m, 2H).

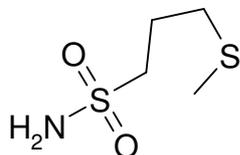
Compuesto intermedio 86: ácido 3-(metiltio)propano-1-sulfónico - sal de sodio



A una suspensión de tiometóxido de sodio (22,95 g, 0,38 mol) en MeOH seco (250 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añade gota a gota a 0 °C una solución de 1,3-propanosulfona (20 g; 0,16 mol) en MeOH. Se precipita un sólido blanco y después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida para

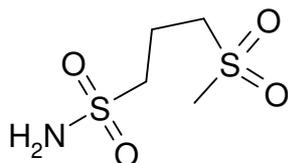
obtener 40 g (55 %) del compuesto del título como un sólido higroscópico de color blanco. RMN ^1H (D_2O , 400MHz) δ 2,86-2,9 (m, 2H), 2,51-2,54 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,88-1,94 (m, 2H).

Compuesto intermedio 87: 3-(metiltio)propano-1-sulfonamida



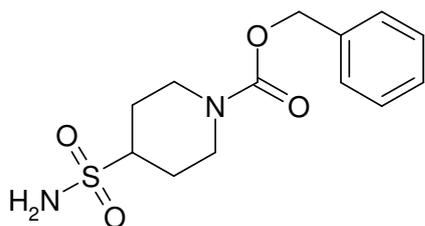
A una suspensión en agitación de 3-(metiltio)propano-1-sulfonato de sodio (20 g) en DCM seco (200 ml) se añade gota a gota cloruro de oxalilo (80 ml) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se añade hielo (100 g). El producto se extrae con DCM (2 x 200 ml) y la fase orgánica se lava con salmuera y, a continuación, se seca sobre Na_2SO_4 . El solvente se elimina a presión reducida para obtener 12 g de cloruro de 3-(metiltio)propano-1-sulfonilo como un líquido incoloro. Se añade gota a gota una solución de cloruro de 3-(metiltio)propano-1-sulfonilo (12 g) en THF seco (100 ml) a una solución de amoníaco en THF seco (250 ml) a -78 °C. Tras agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía usando gel de sílice (tamaño de poro 60-120) y $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ como eluyente para obtener 9 g (84 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. RMN ^1H (DMSO-d_6 , 400MHz) δ 6,80 (sa, 2H), 3,02-3,06 (m, 2H), 2,55-2,59 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,89-1,92 (m, 2H).

Compuesto intermedio 88: 3-(metilsulfonil)propano-1-sulfonamida



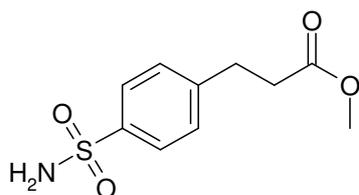
A una solución en agitación de 3-(metiltio)propano-1-sulfonamida (7 g, 0,04 mol) en AcOH (70 ml) se añade una solución de peróxido de hidrógeno al 30 % (21 ml; 0,21 mol) a 0 °C. Tras agitar a 80 °C durante 12 h, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida para obtener 6 g (72 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ^1H (DMSO-d_6 , 400MHz) δ 6,90 (sa, 2H), 3,24-3,28 (m, 2H), 3,09-3,13 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,08-2,12 (m, 2H).

Compuesto intermedio 89: 4-(aminosulfonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo



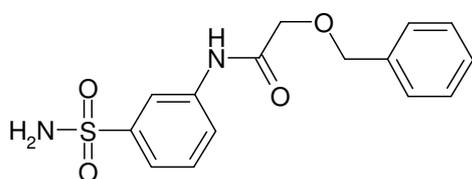
Se satura dioxano (250 ml) con amoníaco y se enfría hasta 0 °C. Se añade gota a gota una solución de bencil-4-(clorosulfonil)piperidin-1-carboxilato (10 g; 31,5 mmol; 1 eq) en dioxano (25 ml) durante 10 min. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h manteniendo a la vez el burbujeo de amoníaco. La suspensión se filtra a través de un lecho corto de sílice usando dioxano como eluyente y la solución resultante se concentra al vacío para obtener un aceite incoloro. El aceite se recoge en MeOH y se concentra al vacío para obtener una espuma de color blanco que se cristaliza a partir de EtOAc y Et_2O para obtener 8,1 g (86 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 7,40-7,29 (m, 5H), 6,79 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,10 (da, $J = 13,3$ Hz, 2H), 3,05 (tt, $J = 11,9, 3,6$ Hz, 1H), 2,95-2,75 (m, 2H), 2,0 (dd, $J = 1,8, 11,5$ Hz, 2H), 1,46 (dc, $J = 12,5, 4,4$ Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 82 %; tR: 3,55 min.

Compuesto intermedio 90: 3-[4-(aminosulfonil)fenil]propanoato de metilo



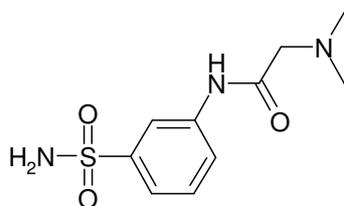
A una solución de metil-3-(4-clorosulfonyl)fenilpropionato (2 g; 7,6 mmol; 1 eq) en THF (5 ml) se añade amoníaco en MeOH (19 ml; 2M; 38 mmol; 5 eq). La suspensión resultante se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se elimina a presión reducida y el residuo se recoge DCM. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, después con salmuera y el DCM se elimina a presión reducida para obtener, tras secar al vacío a 40 °C, 1,5 g (82 %) del compuesto del título como un polvo de color blanco. Este se usa sin procesamiento adicional en el siguiente experimento. HPLC (máx. absor.) 93 %; tR: 2,07 min. CL/EM: (ES-) 241,9.

10 **Compuesto intermedio 91: N-[3-(aminosulfonyl)fenil]-2-(benciloxi)acetamida**



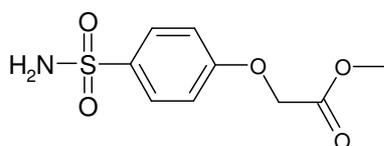
Se agita una suspensión de 1-aminobenceno-3-sulfonamida (1 g; 5,8 mmol; 1 eq) en una mezcla de acetona (10 ml) y agua (10 ml) a temperatura ambiente hasta la completa disolución. Se añade cloruro de benciloxiacetilo (1,4 ml; 8,7 mmol; 1,5 eq) a 0 °C seguido por la adición de NaHCO₃ (1,4 g) durante 15 min. Después de 30 min, la mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtra y el residuo sólido se lava con MeOH y ACN. El filtrado se concentra hasta sequedad para obtener 1,8 g (97 %) del compuesto del título como una espuma de color marrón. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,25 (sa, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,42-7,28 (m, 8H), 4,62 (s, 2H), 4,13 (s, 2H). HPLC (máx. absor.) 91 %; tR: 2,53 min. UPLC/EM: (ES+) 321,2; (ES-) 319,2.

25 **Compuesto intermedio 92: 2-dimetilamino-N-[3-(sulfamoil)fenil]-acetamida**



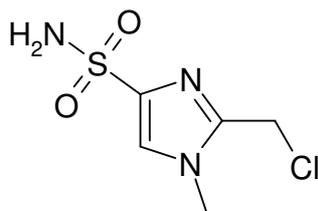
Se agita una solución de 1-aminobenceno-3-sulfonamida (1,5 g; 8,7 mmol; 1 eq) en una mezcla de acetona (10 ml) y agua (10 ml) a temperatura ambiente. Se añade clorhidrato de cloruro de dimetilaminoacetilo (2,1 g; 13,1 mmol; 1,5 eq) a 0 °C seguido por la adición de NaHCO₃ (2,2 g) durante 15 min. Después de 30 min, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 h. La reacción se completa con la adición de clorhidrato de cloruro de dimetilaminoacetilo (1,9 g; 12,02 mmol; 1,4 eq). A continuación, la mezcla de reacción se filtra y el sólido se lava con MeOH y ACN. El filtrado se concentra hasta sequedad y se purifica mediante cromatografía usando MeOH como eluyente, obteniéndose 1,9 g (85 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,19 (s, 1H), 8,28-8,24 (m, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,33 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,28 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 68 %; tR: 1,56 min. UPLC/EM: (ES+): 258,1; (ES-): 256,2.

40 **Compuesto intermedio 93: [4-(aminosulfonyl)fenoxi]acetato de metilo**



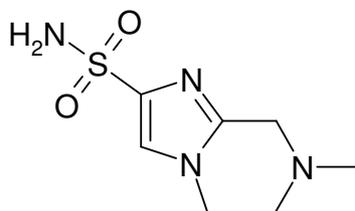
A una suspensión en agitación de NaH (2,8 g; 0,07 mol; 50 % en aceite mineral) en DMF (50 ml) se añade gota a gota glicolato de metilo (5,5 g; 0,06 mol) durante un periodo de 10 min. La mezcla se calienta hasta 50 °C durante 3 h y se enfría a temperatura ambiente. Se añade 4-fluorobencenosulfonamida (2 g; 0,0114 mol) en porciones. Después de agitar a 50 °C durante 10 min, la mezcla de reacción se enfría y se vierte en agua con HCl en hielo. El producto se extrae con DCM (2 × 100 ml). La fase orgánica combinada se lava con agua y se seca sobre Na₂SO₄. El solvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía (gel de sílice, tamaño de poro 60-120) con cloroformo/metanol (9/1) como eluyente para obtener 900 mg (32 %) del compuesto del título como un sólido. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7,68-7,21 (m, 2H), 7,10-7,12 (m, 2H), 6,45 (sa, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

10 **Compuesto intermedio 94: 2-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida**



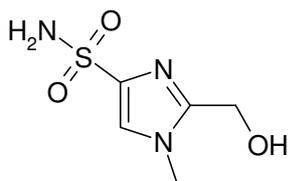
Se añade ácido clorosulfónico (104 g; 0,9 mol) a (1-metil-1H-imidazol-2-il)metanol (10 g; 0,09 mol) a 0-5 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta hasta 150 °C y, a continuación, se agita durante 3 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y, a continuación, se añade lentamente cloruro de tionilo (105 g; 0,9 mol). La mezcla de reacción se calienta hasta 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se vierte en agua fría (150 ml). El cloruro de sulfonilo sin procesar se extrae con EtOAc (3 × 200 ml). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida para obtener el cloruro de sulfonilo sin procesar como un aceite de color marrón (7,8 g). El compuesto intermedio sin procesar se enfría hasta 0-5 °C y se añade gota a gota amoníaco acuoso frío (20 ml) durante 10 min y la mezcla de reacción se agita durante 1 h a la misma temperatura. Se filtra el precipitado, se lava con agua fría y, a continuación, se seca para obtener 2,5 g (12,5 %) del compuesto del título como un sólido de color marrón. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7,69 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,71 (s, 3H). CL/EM: (ES+) 209,7.

25 **Compuesto intermedio 95: 2-[(dimetilamino)metil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida**



A una suspensión de sulfonamida de 2-clorometil-1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico (2,9 g; 13,9 mmol; 1 eq) en THF (80 ml) se añade una solución de dimetilamina (139,2 ml; 2 M; 278,5 mmol; 20 eq) y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se elimina a presión reducida y el residuo se recoge en DCM, se calienta a reflujo y el material insoluble restante se filtra y, a continuación, se lava con DCM caliente (×3) obteniéndose 2,4 g (79 %) del compuesto del título como un polvo de color beis. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,60 (s, 1H), 7,09 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 2,15 (s, 6H). Análisis de CHN: [C₇H₁₄N₄O₂S-0,015 CH₂Cl₂] Calculado: C38,38 %, H6,44 %, N25,52 %; encontrado: C38,73 %, H6,41 %, N25,25 %.

35 **Compuesto intermedio 96: 2-(hidroximetil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida**

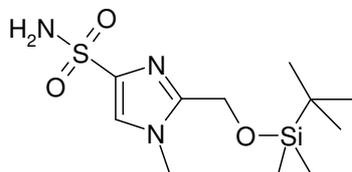


40 A una suspensión en agitación de 2-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (300 mg; 1,4 mmol; 1 eq) en agua (5 ml) se añade carbonato de potasio (300 mg; 2,2 mmol; 1,5 eq) en porciones y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade THF (5 ml) y la mezcla de reacción se calienta a 60 °C durante 3 h. La

mezcla de reacción se enfría y el THF se elimina a presión reducida. La suspensión resultante se liofiliza para obtener 320 mg (contaminados con sales de potasio) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,58 (s, 1H), 7,10-6,40 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,68 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 68 %; tR: 0,96 min. CL/EM: (ES+) 191,8; (ES-) 189,9.

5

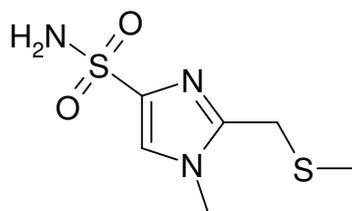
Compuesto intermedio 97: 2-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida



10 Se agitan a temperatura ambiente 2-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida (250 mg; 1,3 mmol; 1 eq), *tert*-butildimetilclorosilano (394 mg; 2,6 mmol; 2 eq) y trietilamina (0,36 ml; 2,6 mmol; 2 eq) durante 18 h en THF (5 ml). Se añade EtOAc (50 ml) y, a continuación, agua (5 ml). El producto se extrae con EtOAc y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄. El solvente se evapora hasta sequedad para obtener 160 mg (40 %) del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,50 (s, 1H), 7,10-7,0 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 0,10 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 84 %; tR: 3,57 min. CL/EM: (ES+) 305,9; (ES-) 304,5.

15

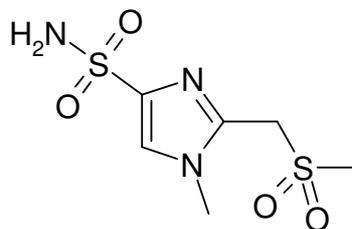
Compuesto intermedio 98: 1-metil-2-[(metiltio)metil]-1*H*-imidazol-4-sulfonamida



20 A una solución de 2-(clorometil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida (7,3 g; 0,03 mol) en DCM (500 ml) se añade tiometóxido de sodio (3,7 g; 52 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agita hasta completarse la reacción. La mezcla se diluye con DCM (100 ml), la fase orgánica se lava con agua (50 ml) y, a continuación, se seca sobre Na₂SO₄. El solvente se evapora para obtener 6 g (78 %) del compuesto del título como un sólido de color marrón. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7,59 (s, 1H), 7,10 (sa, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

25

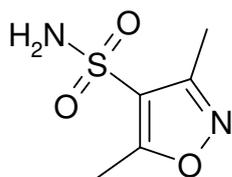
Compuesto intermedio 99: 1-metil-2-[(metilsulfonyl)metil]-1*H*-imidazol-4-sulfonamida



30 A una solución de 1-metil-2-[(metiltio)metil]-1*H*-imidazol-4-sulfonamida (6,1 g; 30 mmol) en DCM (500 ml) se añade mCPBA (18,9 g; 110 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agita durante 5 h. El precipitado se filtra y el filtrado se lava con NaOH acuoso al 5 % (2 × 100 ml), luego con agua y se seca sobre Na₂SO₄. El solvente se evapora para obtener 3 g (43%) del compuesto del título como un sólido de color marrón. RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ 7,71 (s, 1H), 7,21 (sa, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,06 (s, 3H).

35

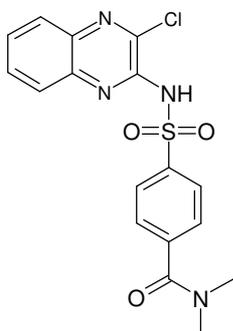
Compuesto intermedio 100: 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida



- 5 Se disuelve cloruro de 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonilo (4,3 g; 21,8 mmol; 1 eq) en THF (10 ml), se añade amoníaco en MeOH (55 ml; 2 M; 109 mmol; 5 eq) y la reacción se agita durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se recoge en 100 ml de EtOAc. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml) y, a continuación, se seca sobre MgSO₄. El solvente se elimina a presión reducida, obteniéndose 2,6 g (67 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,59 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 96,5 %; tR: 1,22 min.

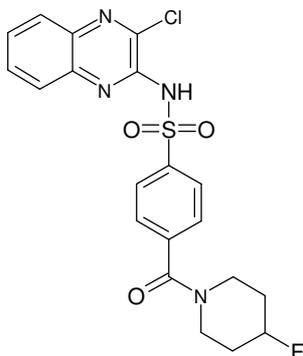
10 **Procedimiento G**

Compuesto intermedio 101: 4-[[3-cloroquinoxalin-2-il]amino]sulfonil}-N,N-dimetilbenzamida



- 15 Se recogen en DMA (35 ml) 2,3-dicloroquinoxalina (3,5 g; 17,6 mmol; 1 eq), 4-(aminosulfonil)-N,N-dimetilbenzamida (4 g; 17,6 mmol; 1 eq) y K₂CO₃ anhidro (2,4 g; 17,6 mmol; 1 eq) y la suspensión resultante se calienta a 135 °C durante 1 h. Tras la evaporación del DMA a presión reducida, la reacción se detiene mediante la adición de agua (20 ml) y, a continuación, la suspensión se acidifica con una solución acuosa de ácido cítrico al 25 % (70 ml). Después de toda la noche en reposo a 4 °C, el precipitado amarillo se filtra, se lava varias veces con agua hasta pH = 6 y se seca al vacío a 40 °C durante toda la noche, obteniéndose 5,73 g de un sólido de color amarillo. Este se recoge en EtOH (25 ml) y la suspensión se calienta durante unos minutos. Se filtra el precipitado y se lava dos veces con EtOH (10 ml) y, a continuación, se seca al vacío a 40 °C para obtener 3,96 g (57,6 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,27-8,24 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,91 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,73-7,66 (m, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,88 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 95 %; tR: 3,18 min. CL/EM: (ES+): 391,3; (ES-): 389,2.

25 **Compuesto intermedio 102: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-[(4-fluoropiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida**

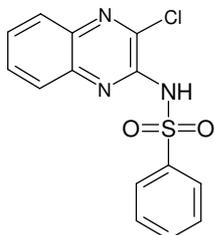


- 30 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento G, se obtiene el compuesto intermedio 102 a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (2,1 g; 10,6 mmol; 1 eq), 4-[(4-fluoropiperidin-1-il)carbonil]bencenosulfonamida (3 g; 10,6 mmol; 1 eq) en presencia de K₂CO₃ (1,5 g; 10,6 mmol; 1 eq) en DMA (21 ml) en condiciones de microondas a 170 °C durante 30 min, para obtener 2,2 g (47 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,22 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,87 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,69-7,62 (m, 3H), 5,0-4,81 (m, 1H), 3,72-3,57 (m, 3H), 3,42-

3,28 (m, 1H), 3,25-3,12 (m, 1H), 1,99-1,60 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 96 %; tR: 3,64 min. CL/EM: (ES+) 449,2, (ES-) 447,2.

Compuesto intermedio 103: N-(3-cloro-2-quinoxalinil)benzenosulfonamida

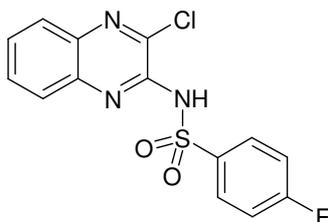
5



10 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **G**, se obtiene el compuesto intermedio **103** a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (1 g; 5 mmol; 1 eq) y benzenosulfonamida (790 mg; 5 mmol; 1 eq) en presencia de K₂CO₃ (694,4 mg; 5 mmol; 1 eq) en DMA (10 ml) en condiciones de microondas a 170 °C durante 30 min, para obtener 1,3 g (80 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,80 (sa, 1H), 8,25-8,08 (m, 2H), 7,95-7,50 (m, 7H). HPLC (máx. absor.) 90 %; tR: 3,54 min. CL/EM: (ES+) 320,0; (ES-) 318,0.

Compuesto intermedio 104: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-fluorobencenosulfonamida

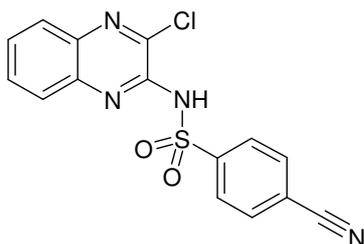
15



20 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **G**, se obtiene el compuesto intermedio **104** a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (1 g; 5 mmol; 1 eq) y 4-fluorobencenosulfonamida (880,1 mg; 5 mmol; 1 eq) en presencia de K₂CO₃ (694,3 mg; 5 mmol; 1 eq) en DMA (5 ml) en condiciones de microondas a 170 °C durante 30 min, para obtener 540 mg (32 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,24 (dd, J = 9,1, 5,3 Hz, 2H), 7,88 (dda, 2H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 89 %; tR: 3,87 min. CL/EM: (ES+) 338,1; (ES-) 336,1.

Compuesto intermedio 105: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-cianobencenosulfonamida

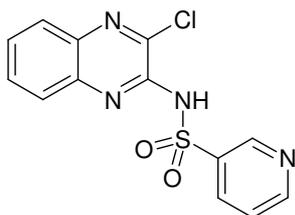
25



30 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **G**, se obtiene el compuesto intermedio **104** a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (1 g; 5 mmol; 1 eq) y 4-cianobencenosulfonamida (915,4 mg; 5 mmol; 1 eq) en presencia de K₂CO₃ (694,4 mg; 5 mmol; 1 eq) en DMA (10 ml) en condiciones de microondas a 170 °C durante 30 min, para obtener 1,37 g (79 %) del compuesto del título como un polvo blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,29 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 2H), 8,09 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 2H), 7,90-7,79 (m, 2H), 7,74 (dt, J = 7,2, 1,5 Hz, 1H), 7,68-7,59 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 94 %; tR: 3,60 min. CL/EM: (ES+) 345,17; (ES-) 343,20.

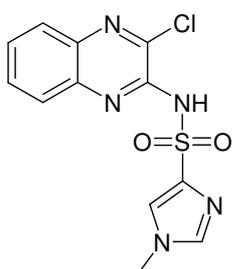
35

Compuesto intermedio 106: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida



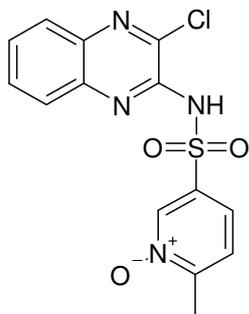
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **G**, se obtiene el compuesto intermedio **106** a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (165 mg, 0,8 mmol, 1 eq) y piridin-3-sulfonamida (131 mg, 0,8 mmol, 1 eq) en presencia de K_2CO_3 (114,6 mg, 0,8 mmol, 1 eq) en DMA (1,6 ml), para obtener 200 mg (75 %) del compuesto del título como un polvo de color naranja. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 9,28 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,95-7,55 (m, 5H). HPLC (máx. absor.) 91 %; tR: 2,54 min. CL/EM: (ES+): 321,2; (ES-): 319,1.

10 **Compuesto intermedio 107: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida**



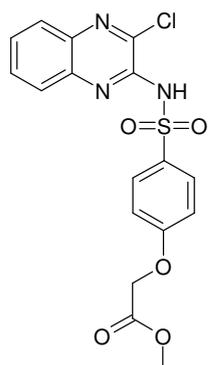
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **G**, se obtiene el compuesto intermedio **107** a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (500 mg; 2,5 mmol; 1 eq) y 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (404,9 mg; 2,5 mmol; 1 eq) en presencia de K_2CO_3 (347,2 mg; 2,5 mmol; 1 eq) en DMA (5 ml), para obtener 3,5 g (65,5 %) del compuesto del título. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 8,15 (s, 1H), 7,91-7,86 (m, 3H), 7,79-7,71 (m, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 3,73 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 92 %; tR: 2,41 min. CL/EM: (ES+): 324,0; (ES-): 321,9.

20 **Compuesto intermedio 108: 1-óxido de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-6-metilpiridin-3-sulfonamida**



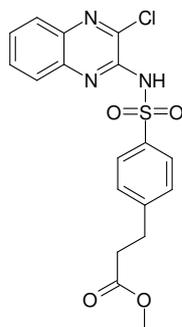
25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **G**, se obtiene el compuesto intermedio **108** a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (500 mg; 2,5 mmol; 1 eq) y 1-óxido de 6-metilpiridin-3-sulfonamida (473 mg; 2,5 mmol; 1 eq) en presencia de K_2CO_3 (347 mg; 2,5 mmol; 1 eq) en DMA (6 ml), para obtener 460 mg (52 %) del compuesto del título como un polvo de color marrón claro. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,05-7,52 (m, 7H), 2,38 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 89 %; tR: 2,44 min. CL/EM: (ES+) 350,9; (ES-) 348,9.

30 **Compuesto intermedio 109: (4-[(3-cloroquinoxalin-2-il)amino]sulfonyl)fenoxi)acetato de metilo**



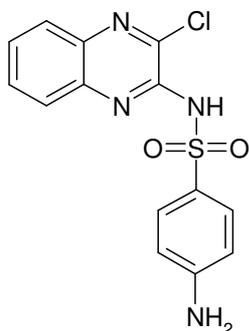
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **G**, se obtiene el compuesto intermedio **109** a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (1 g; 5 mmol; 1 eq) y éster metílico del ácido (4-sulfamoil-fenoxi)-acético (1,3 g; 5,3 mmol; 1,05 eq) en presencia de K_2CO_3 (694,4 mg; 5 mmol; 1 eq) en DMF (10 ml) en condiciones de microondas a 170 °C durante 30 min, para obtener 1,4 g (68 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. HPLC (máx. absor.) 68,5 %; tR: 3,23 min. CL/EM: (ES+) 407,8; (ES-) 405,8.

10 **Compuesto intermedio 110: 3-(4-[[3-cloroquinoxalin-2-il]amino]sulfonyl}fenil)propanoato de metilo**



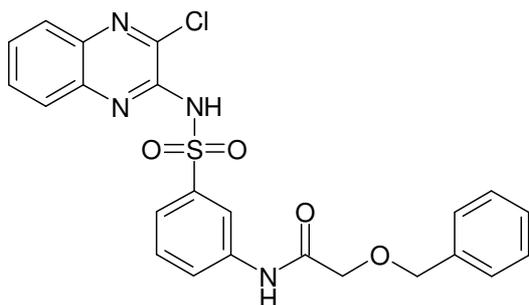
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **G**, se obtiene el compuesto intermedio **110** a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (1 g; 5 mmol; 1 eq) y 3-[4-(aminosulfonyl)fenil]propanoato de metilo (1,2 g; 5,02 mmol; 1 eq) en presencia de K_2CO_3 (694,4 mg; 5 mmol; 1 eq) en DMF (12 ml) en condiciones de microondas a 170 °C durante 30 min, para obtener 1 g (51 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo claro. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 11.32 (sa, 1H), 8.10-8.00 (m, 3H), 7.78-7.66 (m, 2H), 7.64-7.53 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 94,0 %; tR: 4,04 min. UPLC/EM: (ES+) 406,2; (ES-) 404,2.

20 **Compuesto intermedio 111: 4-amino-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida**



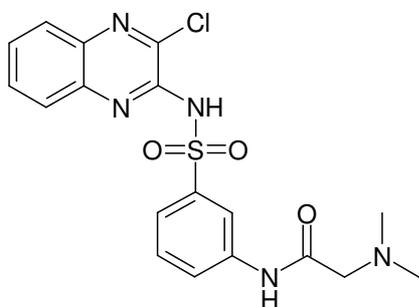
25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **G**, se obtiene el compuesto intermedio **111** a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (5 g; 25 mmol; 1 eq) y sulfonamida (4,3 g; 25 mmol; 1 eq) en presencia de K_2CO_3 (3,5 g; 25 mmol; 1 eq) en DMA (150 ml) en condiciones de microondas a 170 °C durante 30 min, para obtener 5 g (59 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. HPLC (máx. absor.) 75,2 %; tR: 3,11 min. UPLC/EM: (ES+) 335,1, (ES-) 333,2

30 **Compuesto intermedio 112: 2-(benciloxi)-N-(3-[[3-cloroquinoxalin-2-il]amino]sulfonyl}fenil)acetamida**



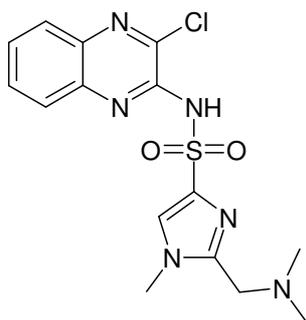
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **G**, se obtiene el compuesto intermedio **112** a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (500 g; 2,5 mmol; 1 eq) y N-[3-(aminosulfonyl)fenil]-2-(benciloxi)acetamida (885 mg; 2,8 mmol; 1,1 eq) en presencia de K₂CO₃ (347 mg; 2,5 mmol; 1 eq) en DMA (12 ml) en condiciones de microondas a 170 °C durante 30 min, para obtener 776 mg (64 %) del compuesto del título como un aceite de color amarillo. HPLC (máx. absor.) 55 %; tR: 4,60 min. UPLC/EM: (ES+) 483,2; (ES-) 481,3.

10 **Compuesto intermedio 113: N-(3-[[3-(cloroquinoxalin-2-il)]sulfamoil]fenil)-2-dimetilamino-amida**



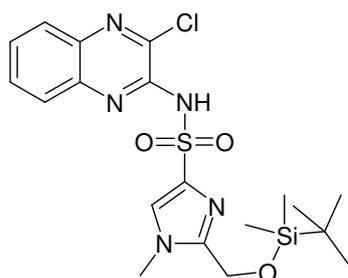
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **G**, se obtiene el compuesto intermedio **113** a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (420 mg; 2,1 mmol; 1 eq) y 2-dimetilamino-N-[3-(sulfamoil)fenil]-acetamida (597,3 mg; 2,3 mmol; 1,1 eq) en presencia de K₂CO₃ (291,6 mg; 2,1 mmol; 1 eq) en DMA (12 ml) en condiciones de microondas a 170 °C durante 30 min, para obtener 880 mg (99 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. HPLC (máx. absor.) 91 %; tR: 2,79 min. UPLC/EM: (ES+) 420,1; (ES-) 418,2.

20 **Compuesto intermedio 114: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-2-[(dimetilamino)metil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida**



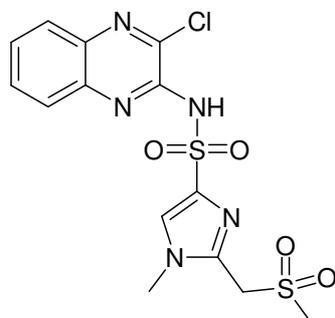
25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **G**, se obtiene el compuesto intermedio **114** a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (1,2 g; 6 mmol; 1 eq) y 2-[(dimetilamino)metil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (1,5 g; 6,6 mmol; 1,1 eq) en presencia de K₂CO₃ (833 mg; 6 mmol; 1 eq) en DMA (18 ml) en condiciones de microondas a 170 °C durante 30 min, para obtener 1,2 g (53 %) del compuesto del título como un polvo de color beis. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70-7,40 (m, 3H), 7,35-7,15 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,65 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 94 %; tR: 1,97 min. UPLC/EM (ES+) 381,1; (ES-) 379,2.

30 **Compuesto intermedio 115: 2-[[3-(cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida**



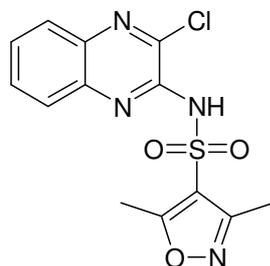
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **G**, se obtiene el compuesto intermedio **115** a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (150 mg; 0,75 mmol; 1 eq) y 2-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida (299,3 mg; 0,98 mmol; 1,3 eq) en presencia de K₂CO₃ (104,2 mg; 0,75 mmol; 1 eq) en DMF (4 ml) a 100 °C durante 2 h, para obtener 115 mg (33 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,20 (s, 1H), 8,18-7,61 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,05 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 72 %; tR: 5,16 min. UPLC/EM (ES+) 468,2; (ES-) 466,3.

10 **Compuesto intermedio 116: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-2-[(metilsulfonil)metil]-1H-imidazol-4-sulfonamida**



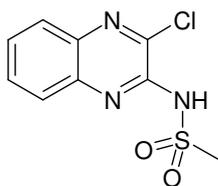
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **G**, se obtiene el compuesto intermedio **116** a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (400 mg; 2 mmol; 1 eq) y amida del ácido 2-metanosulfonilmetil-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfónico (610,9 mg; 2,4 mmol; 1,2 eq) en presencia de K₂CO₃ (277,7 mg; 2 mmol; 1 eq) en DMA (5 ml) a 150 °C durante 20 min, para obtener 500 mg (60 %) del compuesto del título como un polvo de color gris. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,25 (s, 1H), 7,98-7,62 (m, 4H), 4,81 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,97 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 95,5 %; tR: 2,62 min. CL/EM: (ES+) 416,1. UPLC/EM (ES+) 416,1; (ES-) 413,9.

20 **Compuesto intermedio 117: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida**



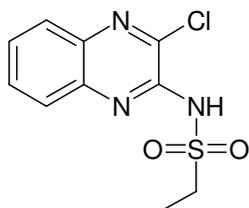
25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **G**, se obtiene el compuesto intermedio **117** a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (2,66 g; 13,4 mmol; 1 eq) y 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida (2,6 g; 14,7 mmol; 1,1 eq) en presencia de K₂CO₃ (1,8 g; 13,4 mmol; 1 eq) en DMA (26 ml) en condiciones de microondas a 160 °C durante 20 min, para obtener 3,8 g (85 %) del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,90 (s, 1H), 7,94-7,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,82-7,72 (m, 1H), 7,72-7,61 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,47 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 90,5 %; tR: 3,69 min. UPLC/EM: (ES+) 339,5, (ES-) 337,8

30 **Compuesto intermedio 118: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)metanosulfonamida**



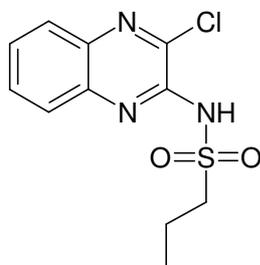
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **G**, se obtiene el compuesto intermedio **118** a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (300 mg; 1,5 mmol; 1 eq) y metanosulfonamida (143,4 mg; 1,5 mmol; 1 eq; disponible en el mercado en Aldrich) en presencia de K_2CO_3 (208,3 mg; 1,5 mmol; 1 eq) en DMA (3 ml), para obtener 234,2 mg (60 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 11,05 (sa, 1H), 8,04-7,88 (m, 2H), 7,85-7,61 (m, 2H), 3,49 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 90 %; tR: 2,35 min. CL/EM: (ES+): 258,0; (ES-): 256,0.

10 **Compuesto intermedio 119: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)etanosulfonamida**



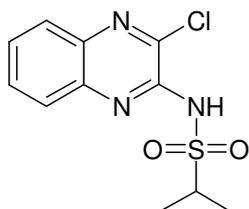
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **G**, se obtiene el compuesto intermedio **119** a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (2 g; 10 mmol; 1 eq) y etanosulfonamida (1,15 g; 10,6 mmol; 1,05 eq) en presencia de K_2CO_3 (1,4 g; 10,1 mmol; 1 eq) en DMF (40 ml) en condiciones de microondas a 170 °C durante 30 min, para obtener 1,2 g (78 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 8,01-7,98 (m, 2H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 3,75 (sa, 2H), 1,36 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 78 %; tR: 2,53 min. CL/EM: (ES+) 271,8; (ES-) 269,9.

20 **Compuesto intermedio 120: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida**



25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **G**, se obtiene el compuesto intermedio **120** a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (1,90 g; 9,6 mmol; 1 eq) y propano-1-sulfonamida (1,23 g; 10 mmol; 1,05 eq) en presencia de K_2CO_3 (1,3 g; 9,6 mmol; 1 eq) en DMF (40 ml) en condiciones de microondas a 170 °C durante 30 min, para obtener 2,06 g (75 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 11,19 (sa, 1H), 8,02-7,99 (m, 2H), 7,89-7,73 (m, 2H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,79 (sa, 2H), 1,08 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 81 %; tR: 3,43 min.

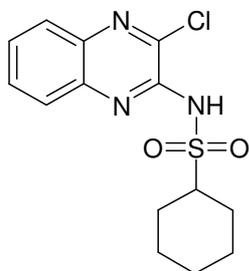
30 **Compuesto intermedio 130: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)propano-2-sulfonamida**



35 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **G**, se obtiene el compuesto intermedio **130** a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (2 g; 10 mmol; 1 eq) y propano-2-sulfonamida (1,4 g; 10,6 mmol; 1,05 eq) en presencia de K_2CO_3 (1,4 g;

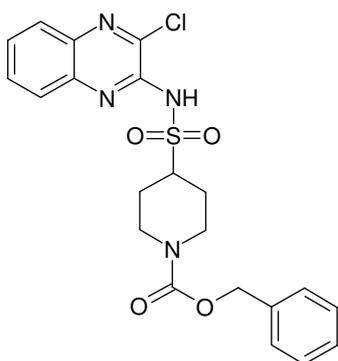
10,1 mmol; 1 eq) en DMF (40 ml) en condiciones de microondas a 170 °C durante 45 min, para obtener 1,73 g (60 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. HPLC (máx. absor.) 84 %; tR: 3,33 min. UPLC/EM: (ES+) 286,1, (ES-) 284,2

5 **Compuesto intermedio 131: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)ciclohexanosulfonamida**



10 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento G, se obtiene el compuesto intermedio 131 a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (650 mg; 3,3 mmol; 1 eq) y ciclohexanosulfonamida (560 mg; 3,4 mmol; 1,05 eq) en presencia de K₂CO₃ (451,3 mg; 3,3 mmol; 1 eq) en DMF (8 ml), para obtener 527 mg (50 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,05 (sa, 1H), 8,02-7,36 (m, 4H), 3,98 (sa, 1H), 2,22-2,18 (m, 2H), 1,89-1,85 (m 2H), 1,71-1,24 (m, 6H). HPLC (máx. absor.) 84 %; tR: 4,09 min. UPLC/EM: (ES-) 324,2.

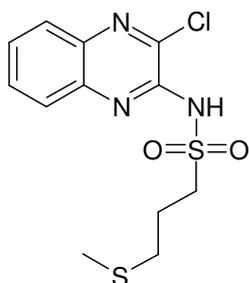
15 **Compuesto intermedio 132: 4-[[[3-cloroquinoxalin-2-il]amino]sulfonil]piperidin-1-carboxilato de bencilo**



20 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento G, se obtiene el compuesto intermedio 132 a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (1,5 g; 7,5 mmol; 1 eq) y 4-(aminosulfonil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (2,5 g; 8,3 mmol; 1,1 eq) en presencia de K₂CO₃ (1 g; 7,5 mmol; 1 eq) en iPrOH (12 ml) en condiciones de microondas a 160 °C durante 25 min, para obtener 2,2 g (63 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,22 (sa, 1H), 8,12-7,84 (m, 2H), 7,78-7,71 (m, 1H), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,40-7,29 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,20-405 (m, 3H), 3,0-2,8 (m, 2H), 2,15-1,93 (m, 2H), 1,70-1,43 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 82 %; tR: 4,38 min. UPLC/EM (ES+) 461,1; (ES-) 459,2.

25

Compuesto intermedio 133: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-(metiltio)propano-1-sulfonamida

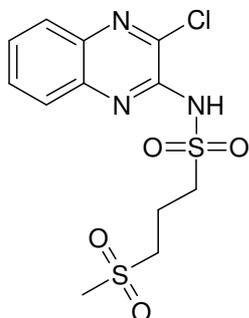


30 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento G, se obtiene el compuesto intermedio 133 a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (2 g; 10 mmol; 1 eq) y 3-(metiltio)propano-1-sulfonamida (1,8 g; 10,5 mmol; 1,05 eq) en presencia de K₂CO₃ (1,4 g; 10 mmol; 1 eq) en DMF (15 ml) en condiciones de microondas a 170 °C durante 30 min, para obtener 957 mg (29 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,17 (s, 1H), 8,05-

7,91 (m, 2H), 7,82 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,64 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,06 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,00 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,67 min. UPLC/EM: (ES+) 332,1; (ES-) 330,2.

Compuesto intermedio 134: N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-(metilsulfonil)propano-1-sulfonamida

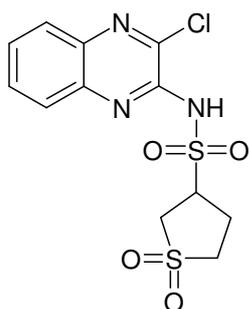
5



10 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento G, se obtiene el compuesto intermedio **134** a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (250 mg; 1,2 mmol; 1 eq) y 3-(metilsulfonil)propano-1-sulfonamida (265,4 mg; 1,3 mmol; 1,05 eq) en presencia de K_2CO_3 (174 mg; 1,2 mmol; 1 eq) en DMA (2,5 ml) en condiciones de microondas a 160 °C durante 30 min, para obtener 250 mg (55 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 7,97-7,93 (m, 2H), 7,84-7,66 (m, 2H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,37-3,32 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,28-2,18 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 91 %; tR: 2,75 min. UPLC/EM: (ES+) 364,1; (ES-) 362,2.

15

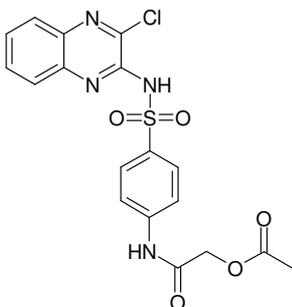
Compuesto intermedio 135: 1,1-dióxido de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)tetrahidrotiofeno-3-sulfonamida



20 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento G, se obtiene el compuesto intermedio **135** a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (340 mg; 1,7 mmol; 1 eq) y 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno-3-sulfonamida (357,4 mg; 1,8 mmol; 1,05 eq) en presencia de K_2CO_3 (236 mg; 1,7 mmol; 1 eq) en DMF (4 ml) en condiciones de microondas a 170 °C durante 30 min, para obtener 148 mg (24 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN 1H (DMSO- d_6) δ 7,97 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,78 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,66 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,74 (sa, 1H), 3,64 (dd, $J = 13,9, 9,2$ Hz, 1H), 3,50-3,21 (m, 3H), 2,56 (sept., $J = 7,7$ Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 92,5 %; tR: 2,62 min. UPLC/EM (ES+) 362,2; (ES-) 360,2.

25

Compuesto intermedio 136: acetato de 2-[(4-[[[(3-cloroquinoxalin-2-il)amino]sulfonyl]fenil)amino]-2-oxoetil]

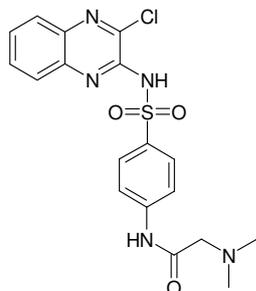


30

A una suspensión de 4-amino-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)benzenosulfonamida (2 g; 4,49 mmol; 1 eq) en DCM (100 ml) se añade cloruro de acetoxiacetilo (1,23 ml; 9 mmol; 2 eq) y N-etildiisopropilamina (2,3 ml; 13,5 mmol; 3 eq) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min. El DCM se elimina a presión reducida y el residuo

sin procesar se disuelve en EtOAc. La fase orgánica se lava dos veces con ácido cítrico al 10 % y después con salmuera. El solvente se evapora y el residuo se recoge en iPrOH, a continuación se calienta a reflujo y se deja a temperatura ambiente hasta que precipita. El precipitado se filtra y, a continuación, se seca a presión reducida para obtener 1,9 g (95 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,70 (s, 1H), 8,25 (m, 2H), 8,09 (m, 4H), 7,88 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 2,13 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 98 %; tR: 4,03 min. UPLC/EM (ES+) 435,2.

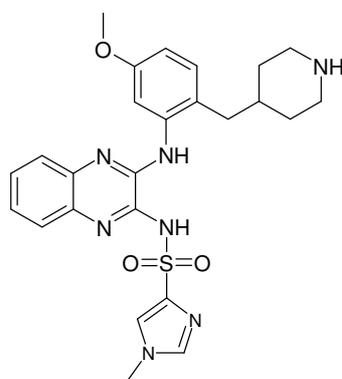
Compuesto intermedio 137: N-(4-[[3-cloroquinoxalin-2-il]]sulfamoi]fenil)-2-dimetilamino-acetamida



A una suspensión de 4-amino-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)benzenosulfonamida (2 g; 4,5 mmol; 1 eq) en DCM (100 ml) se añade clorhidrato de cloruro de dimetilaminoacetilo (710 mg; 4,5 mmol; 1 eq) y N-etildisopropilamina (2,3 ml; 13,5 mmol; 3 eq) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Para completar la reacción, se añade clorhidrato de cloruro de dimetilaminoacetilo (1,06 g; 6,74 mmol; 1,5 eq) y la mezcla de reacción se deja en agitación 2 días más. El precipitado formado se filtra y el filtrado se trata con una solución de ácido cítrico. El precipitado en la fase orgánica se filtra y la fase acuosa se basifica con Na₂CO₃. El producto se extrae con DCM y la fase orgánica se concentra casi hasta sequedad para obtener 1,5 g (80 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. HPLC (máx. absor.) 85 %; tR: 2,37 min. UPLC/EM (ES+) 420,2; (ES-) 418,3.

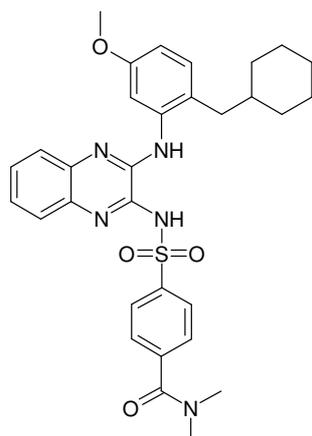
Procedimiento H

Compuesto intermedio 138: N-(3-[[5-metoxi-2-(piperidin-4-ilmetil)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida



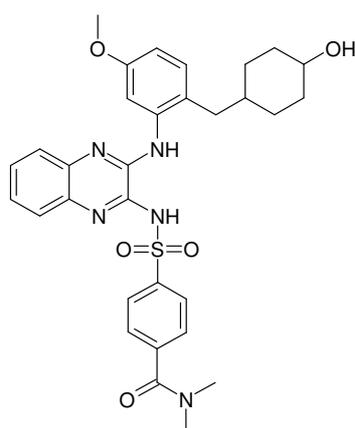
Se resuspenden N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (1 g; 3,1 mmol; 1 eq) y éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-amino-4-metoxi-bencil)-piperidin-1-carboxílico (1,1 g; 3,4 mmol; 1,1 eq) en agua (12,5 ml) y EtOH (12,5 ml) y, a continuación, se añade AcOH (2,5 ml). La suspensión resultante se calienta hasta 90 °C durante 3 días. Durante la reacción se produce la desprotección del grupo Boc. Los solventes se evaporan a presión reducida y el residuo oleoso marrón resultante se recoge en agua. Se añade un exceso de trietilamina hasta pH = 8 para atrapar el HCl formado durante la reacción. El precipitado se recoge mediante filtración y, a continuación, se lava muy bien con agua hasta pH neutro. Se seca al vacío a 40 °C durante 2 días, obteniéndose 544 mg (35 %) del compuesto del título como un sólido de color gris. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50-7,30 (m, 3H), 7,35-6,97 (m, 3H), 6,48 (dd, J = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,45-3,15 (m, 2H), 2,97-2,78 (m, 2H), 2,65-2,53 (m, 2H), 2,05-1,80 (m, 2H), 1,56-1,32 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 89 %; tR: 3,08 min. CL/EM: (ES+) 508,1; (ES-) 506,1.

Compuesto intermedio 139: 4-[[3-[[2-(ciclohexilmetil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]-N,N-dimetilbenzamida



5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento H, se obtiene el compuesto intermedio **139** a partir de 4-((3-cloroquinoxalin-2-il)amino)sulfonil]-N,N-dimetilbenzamida (500 mg; 1,3 mmol; 1 eq) y 2-(ciclohexilmetil)-5-metoxianilina (364,7 mg; 1,7 mmol; 1,3 eq) en EtOH (3 ml), agua (0,6 ml) y AcOH (1,5 ml) a 150 °C en el microondas durante 13 min para obtener 615 mg (55 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. HPLC (máx. absor.) 63 %; tR: 5,50 min. CL/EM: (ES+): 574,5; (ES-): 572,5.

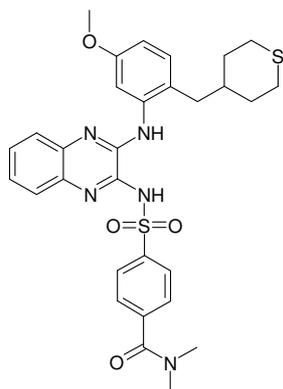
10 **Compuesto intermedio 140: 4-((3-((2-(4-hidroxiciclohexil)metil)-5-metoxifenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil]-N,N-dimetilbenzamida**



15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento H, se obtiene el compuesto intermedio **140** a partir de 4-((3-cloroquinoxalin-2-il)amino)sulfonil]-N,N-dimetilbenzamida (600 mg; 1,5 mmol; 1 eq) y 2-((4-((3-cloroquinoxalin-2-il)amino)sulfonil)-N,N-dimetilbenzamida)metil)-5-metoxianilina (590,3 mg; 1,7 mmol; 1,1 eq) en EtOH (15 ml), agua (15 ml) y AcOH (3 ml) a 90 °C durante toda la noche para obtener 248 mg (27 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo (la protección de TBDMS se pierde durante la reacción). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,51 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,62-7,56 (m, 3H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,64-6,60 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,68-3,63 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,37-2,35 (m, 2H), 1,65-0,85 (m, 10H). HPLC (máx. absor.) 86 %; tR: 4,28 min. CL/EM: (ES+): 590,1; (ES-): 588,0.

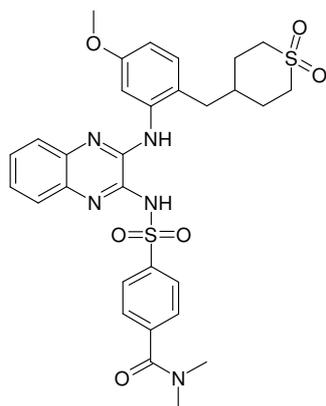
25 **Compuesto intermedio 141: 4-((3-((5-metoxi-2-(tetrahydro-2H-tiopian-4-ilmetil)fenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil]-N,N-dimetilbenzamida**

25



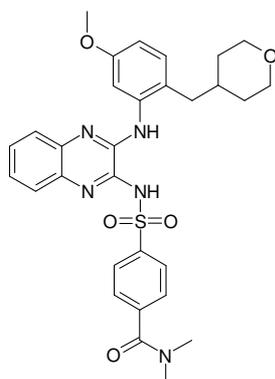
- 5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **H**, se obtiene el compuesto intermedio **141** a partir de 4-[[[3-(4-metoxifenil)-2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)fenil]amino]sulfonyl]-N,N-dimetilbenzamida (600 mg; 1,5 mmol; 1 eq) y 5-metoxi-2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)anilina (420,4 mg; 1,5 mmol; 1 eq) en EtOH (8 ml), agua (8 ml) y AcOH (1,5 ml) a 90 °C durante toda la noche para obtener 220 mg (24 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. HPLC (máx. absor.) 72 %; tR: 3,99 min. CL/EM: (ES+): 592,1; (ES-): 590,1.

- 10 **Compuesto intermedio 142: 4-[[[3-(2-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metil]-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonyl]-N,N-dimetilbenzamida**



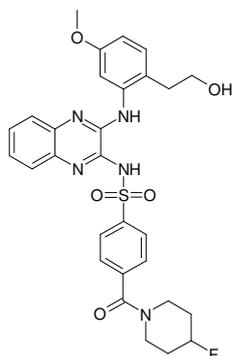
- 15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **H**, se obtiene el compuesto intermedio **142** a partir de 4-[[[3-(4-metoxifenil)-2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)fenil]amino]sulfonyl]-N,N-dimetilbenzamida (250 mg; 0,64 mmol; 1 eq) y 2-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metil]-5-metoxianilina (195,62 mg; 0,64 mmol; 1 eq) en EtOH (8 ml), agua (8 ml) y AcOH (1,5 ml) a 90 °C durante toda la noche para obtener 191,5 mg (48 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. HPLC (máx. absor.) 79 %; tR: 4,02 min. CL/EM: (ES+): 624,0; (ES-): 622,0.

- 20 **Compuesto intermedio 143: 4-[[[3-[[5-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)fenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonyl]-N,N-dimetilbenzamida**



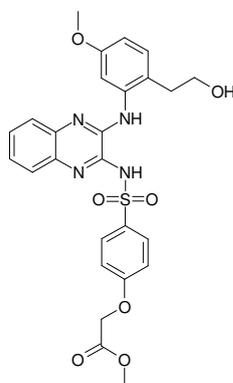
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **H**, se obtiene el compuesto intermedio **143** a partir de 4-[[3-cloroquinoxalin-2-il]amino]sulfonil]-N,N-dimetilbenzamida (660 mg; 1,7 mmol; 1 eq) y 5-metoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)anilina (448,43 mg; 2 mmol; 1,2 eq) en EtOH (10 ml), agua (1,5 ml) y AcOH (4 ml) a 90 °C durante toda la noche para obtener 220 mg (23 %) del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,80-8,70 (m, 1H), 8,37-8,30 (m, 1H), 8,10 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,02-7,81 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 3H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,08 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,70-3,62 (m, 2H), 3,33 (s, 6H), 3,05-2,94 (m, 4H), 1,59-1,54 (m, 1H), 1,32-1,20 (m, 2H), 1,15-0,93 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 89 %; tR: 4,46 min. CL/EM: (ES+): 576,4; (ES-): 574,4.

10 **Compuesto intermedio 144: 4-[[4-fluoropiperidin-1-il]carbonil]-N-(3-[[2-(2-hidroxi-etil)-5-metoxifenil]-amino]quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida**



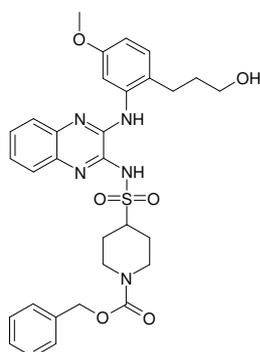
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **H**, se obtiene el compuesto intermedio **144** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-[[4-fluoropiperidin-1-il]carbonil] (400 mg; 0,9 mmol; 1 eq) y 2-(2-amino-4-metoxi-fenil)-etanol (164 mg; 1 mmol; 1,1 eq) en EtOH (4 ml) y AcOH (153 µl; 2,7 mmol; 3 eq) a 165 °C durante 15 min en el microondas para obtener 190 mg (37 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. HPLC (máx. absor.) 83 %; tR: 4,06 min. CL/EM: (ES+) 580,2; (ES-) 577,7.

20 **Compuesto intermedio 145: 4-[[3-[[2-(2-hidroxi-etil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]-sulfonil]fenoxi)acetato de metilo**



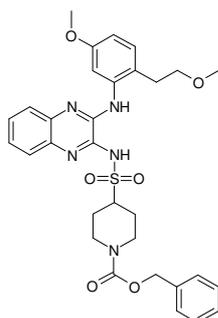
25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **H**, se obtiene el compuesto intermedio **145** a partir de 4-[[3-cloroquinoxalin-2-il]amino]sulfonil]fenoxi)acetato (300 mg; 0,7 mmol; 1 eq) y 2-(2-amino-4-metoxi-fenil)-etanol (135,3 mg; 0,8 mmol; 1,1 eq) en MeOH (4 ml) y AcOH (97 µl; 2,2 mmol; 3 eq) a 80 °C durante 9 h para obtener 75 mg (19 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC (máx. absor.) 72 %; tR: 4,31 min. UPLC/EM (ES+) 539,2; (ES-) 537,3.

30 **Compuesto intermedio 146: 4-[[3-[[2-(3-hidroxi-propil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]-piperidin-1-carboxilato de bencilo**



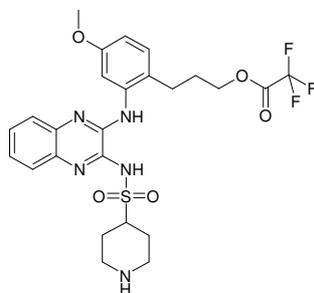
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **H**, se obtiene el compuesto intermedio **146** a partir de 4-[[3-cloroquinoxalin-2-il]amino]sulfonil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (300 mg; 0,65 mmol; 1 eq) y 3-(2-amino-4-metoxifenil)-propan-1-ol (124 mg; 0,7 mmol; 1,05 eq) en EtOH (2 ml) a 160 °C durante 15 min en el microondas para obtener 245 mg (62 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,29 (sa, 1H), 8,92 (sa, 1H), 8,27 (sa, 1H), 7,70 (sa, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 7H), 7,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,63 (da, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,48 (sa, 1H), 4,13 (da, *J* = 12,6 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,42-3,40 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,62 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,76-1,56 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 97 %; tR: 5,32 min. CL/EM: (ES+) 606,1; (ES-) 604,2.

Compuesto intermedio 147: 4-[[3-[[5-metoxi-2-(2-metoxietil)fenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]piperidin-1-carboxilato de bencilo



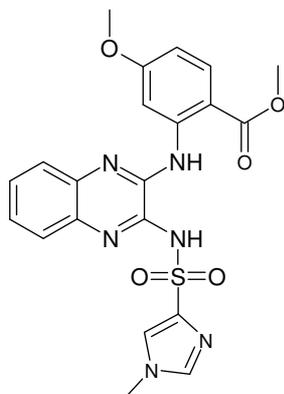
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **H**, se obtiene el compuesto intermedio **147** a partir de 4-[[3-cloroquinoxalin-2-il]amino]sulfonil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (700 mg; 1,5 mmol; 1 eq) y 5-metoxi-2-(2-metoxietil)-fenilamina (303 mg; 1,7 mmol; 1,1 eq) en iPrOH (7 ml) a 160 °C durante 20 min en el microondas para obtener 158 mg (17 %) del compuesto del título como un aceite de color amarillo. HPLC (máx. absor.) 76,5 %; tR: 5,21 min. UPLC/EM (ES+) 472,2; (ES-) 470,3.

Compuesto intermedio 148: 3-[4-metoxi-2-({3-[(piperidin-4-il)sulfonil]amino}quinoxalin-2-il)amino]fenil]propiltrifluoroacetato - sal de TFA

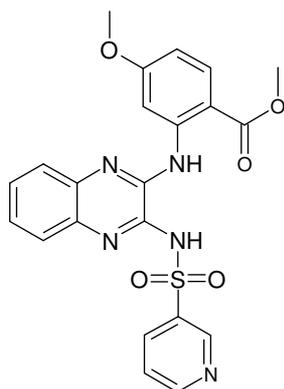


25 A una solución de 4-[[3-[[2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (220 mg; 0,4 mmol; 1 eq) en DCM (30 ml) se añade gota a gota ácido trifluoroacético (2 ml) y la solución resultante se agita a 0 °C y, a continuación, se calienta a 50 °C. Los solventes se eliminan a presión reducida, obteniéndose 245 mg (100 %) del compuesto del título como un aceite de color marrón.

EJEMPLOS

Procedimiento I5 **Ejemplo 1: 4-metoxi-2-[(3-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]amino]quinoxalin-2-il)amino]benzoato de metilo**

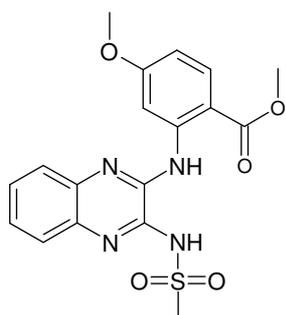
10 Se recogen N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (2 g; 6,2 mmol; 1 eq) y 2-amino-4-metoxibenzoato de metilo (1,2 g; 6,8 mmol; 1,1 eq) en agua (60 ml) y se añade ácido acético (160 μ l; 3,65 mmol; 0,6 eq). La suspensión se calienta hasta 170 °C en el microondas bajo absorción normal durante 20 min. La reacción se detiene mediante filtración del sólido y lavado con agua hasta pH neutro. El polvo naranja obtenido se seca al vacío a 40 °C durante toda la noche y, a continuación, se recoge en DCM. Se añade trietilamina (1,72 ml). Tras la sonicación, los solventes se eliminan a presión reducida y el residuo obtenido se lava con agua y, a continuación, se seca al vacío a 40 °C durante toda la noche. El polvo se recoge en MeOH, se calienta a reflujo y, a continuación, la suspensión se deja a 4 °C durante 1 h. El precipitado se filtra, se lava con MeOH y, a continuación, se seca al vacío a 40 °C durante 2 días para obtener 1,68 g (58 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,77 (s, 1H), 9,05 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,10-7,95 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,85-7,76 (m, 1H), 7,73-7,60 (m, 1H), 7,55-7,35 (m, 2H), 6,73 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,72 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 100 %; tR: 4,12 min. CL/EM: (ES+): 469,0; (ES-): 467,1.

15 **Ejemplo 2: 4-metoxi-2-[(3-[(piridin-3-ilsulfonil)amino]quinoxalin-2-il)amino]benzoato de metilo**

25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 2 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)pirimidin-3-sulfonamida (4 g; 12,5 mmol; 1 eq) y 2-amino-4-metoxibenzoato de metilo (2,7 g; 15 mmol; 1,2 eq) en agua (100 ml), EtOH (100 ml) y ácido acético (40 ml) a 90 °C durante toda la noche para obtener 2,5 g (44 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo verdoso. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,67 (sa, 1H), 11,96 (s, 1H), 9,24 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 9,04 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,82 (dd, *J* = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 8,47 (dt, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,97-7,93 (m, 2H), 7,68-7,63 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 2H), 6,70 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,79 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 100 %; tR: 4,48 min. CL/EM: (ES+): 466,4; (ES-): 464,3.

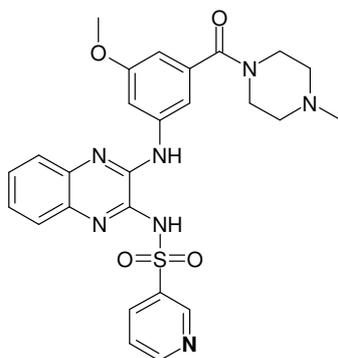
30 **Ejemplo 3: 4-metoxi-2-[(3-[(metilsulfonil)amino]quinoxalin-2-il)amino]benzoato de metilo**

35



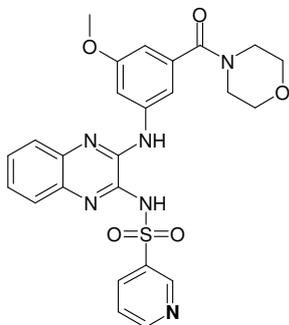
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 3 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)metanosulfonamida (979 mg; 3,8 mmol; 1 eq) y 2-amino-4-metoxibenzoato de metilo (757,2 mg; 4,2 mmol; 1,1 eq) en agua (20 ml), EtOH (100 ml) y ácido acético (500 μ l; 11,4 mmol, 3 eq) a 90 °C durante toda la noche para obtener 1 g (67 %) del compuesto del título como un polvo de color verde. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,31 (sa, 1H), 12,01 (s, 1H), 9,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 6,73 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,24 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 94 %; tR: 4,49 min. CL/EM: (ES+): 403,3; (ES-): 401,3.

10 **Ejemplo 4: N-[3-((3-metoxi-5-((4-metilpiperazin-1-il)carbonyl]fenil)amino)quinoxalin-2-il]piridin-3-sulfonamida**



15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 4 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida (50 mg; 0,16 mmol; 1 eq) y 3-metoxi-5-((4-metilpiperazin-1-il)carbonyl]anilina (38,9 mg; 0,16 mmol; 1 eq) EtOH (1 ml) a 150 °C en el microondas durante 30 min para obtener 27 mg (32,5 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,10 (sa, 1H), 9,25 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 9,20-9,10 (m, 1H), 8,80-8,75 (m, 1H), 8,50-8,44 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70-7,50 (m, 4H), 7,40-7,32 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,40-3,10 (m, 8H), 2,82 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 97 %; tR: 2,65 min. CL/EM: EM (ES+): 534,3; (ES-): 532,2.

20 **Ejemplo 5: N-(3-((3-metoxi-5-(morfolin-4-ilcarbonyl]fenil)amino)quinoxalin-2-il]piridin-3-sulfonamida**

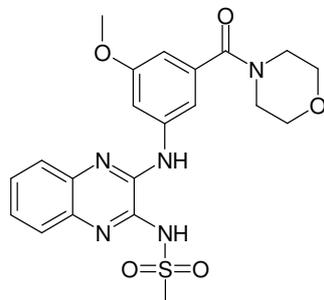


25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 5 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida (115 mg; 0,36 mmol; 1 eq) y 3-metoxi-5-(morfolin-4-ilcarbonyl]anilina (254,1 mg; 1,08 mmol; 3 eq) en EtOH (5 ml) a 160 °C en el microondas durante 50 min para obtener 120 mg (64 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,30-9,21 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,79-8,76 (m, 1H), 8,49-8,45 (m, 1H),

7,90-7,82 (m, 2H), 7,63-7,51 (m, 3H), 7,40-7,35 (m, 2H), 6,66-6,65 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,68-3,55 (m, 4H), 3,48-3,25 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 95 %; tR: 3,34 min. CL/EM: (ES+): 521,2; (ES-): 519,2.

Ejemplo 6: N-(3-[[3-metoxi-5-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]amino]quinoxalin-2-il)metanosulfonamida

5

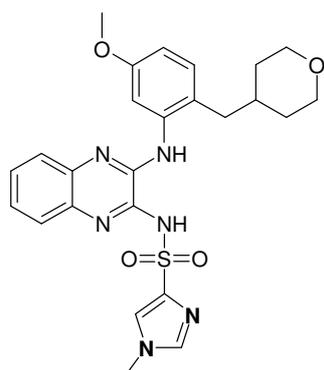


Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 6 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)metanosulfonamida (212,7 mg; 0,83 mmol; 1,5 eq) y 3-metoxi-5-(morfolin-4-ilcarbonil)anilina (130 mg; 0,55 mmol; 1 eq) en EtOH (1 ml) a 150 °C en el microondas durante 1 h para obtener 100 mg (40 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,16 (sa, 1H), 9,30-9,10 (m, 1H), 7,94-7,80 (m, 2H), 7,66-7,54 (m, 2H), 7,45-7,26 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,78-3,55 (m, 8H), 3,25 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 98 %; tR: 3,19 min. CL/EM: (ES+): 458,4; (ES-): 456,4.

10

Ejemplo 7: N-(3-[[5-metoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida

15



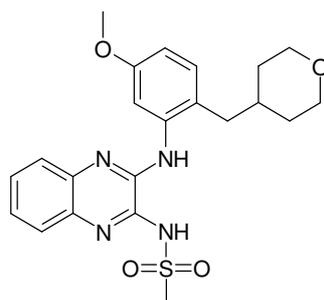
Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 7 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (20 mg; 0,06 mmol; 1 eq) y 5-metoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)anilina (16,4 mg; 0,07 mmol; 1,2 eq) en EtOH (0,5 ml), agua (0,5 ml) y AcOH (0,2 ml) a 90 °C durante toda la noche para obtener 5,6 mg (18 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,34 (sa, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88-7,83 (m, 2H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 3,79-3,72 (m, 8H), 3,15-3,07 (m, 2H), 2,47 (sa, 2H), 1,65 (sa, 1H), 1,48-1,43 (m, 2H), 1,22-1,10 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 96 %; tR: 4,11 min. CL/EM: (ES+): 509,3; (ES-): 507,2.

20

25

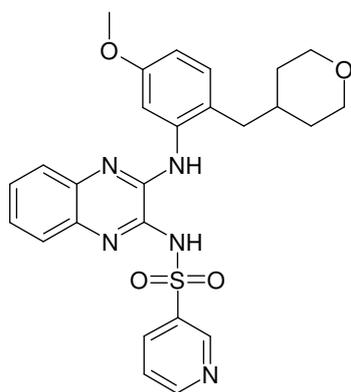
Ejemplo 8: N-(3-[[5-metoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)fenil]amino]quinoxalin-2-il)metanosulfonamida - sal de potasio

30



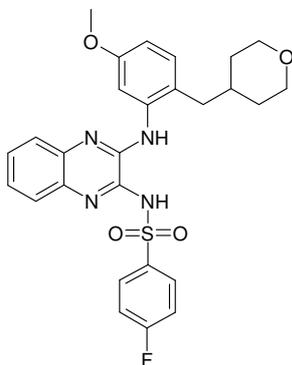
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 8 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)metanosulfonamida (100 mg; 0,39 mmol; 1 eq) y 5-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)anilina (103 mg; 0,47 mmol; 1,2 eq) en EtOH (2,5 ml), agua (2,5 ml) y AcOH (1 ml) a 90 °C durante toda la noche para obtener 84 mg (49 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (82,5 mg; 0,19 mmol; 1 eq) con una
 10 solución acuosa de hidróxido de potasio (372,85 µl; 0,5 M; 0,19 mmol; 1 eq) en agua (10 ml) permite obtener 89 mg (99 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,26 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 5H), 3,21 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,56-2,54 (m, 2H), 1,83 (sa, 1H), 1,71-1,67 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 97 %; tR: 4,32 min. CL/EM: (ES+): 443,3; (ES-): 441,2.

10 **Ejemplo 9: N-(3-[[5-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)fenil]amino]quinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida - sal de potasio**



15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 9 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida (200 mg; 0,62 mmol; 1 eq) y 5-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)anilina (165,6 mg; 0,75 mmol; 1,2 eq) en EtOH (5 ml), agua (5 ml) y AcOH (1 ml) a 90 °C durante toda la noche para obtener 122 mg (39 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (120 mg; 0,24 mmol; 1 eq) con una solución
 20 acuosa de hidróxido de potasio (474,7 µl; 0,5 M; 0,24 mmol; 1 eq) en agua (3 ml) permite obtener 126 mg (97,5 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,18 (s, 1H), 9,14 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 8,37-8,34 (m, 1H), 7,46-7,29 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 3,85-3,81 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,27-3,19 (m, 2H), 2,59 (s, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,88-1,73 (m, 1H), 1,72-1,68 (m, 2H), 1,35-1,23 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 4,28 min. CL/EM: (ES+): 506,4; (ES-): 504,4.

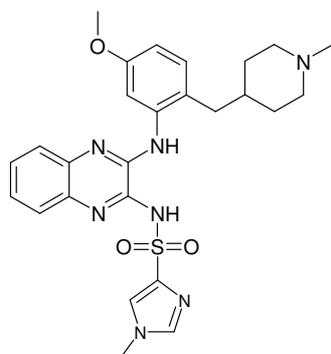
25 **Ejemplo 10: 4-fluoro-N-(3-[[5-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)fenil]amino]quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida - sal de potasio**



30 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 10 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-fluorobencenosulfonamida (200 mg; 0,59 mmol; 1 eq) y 5-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)anilina (157,3 mg; 0,71 mmol; 1,2 eq) en EtOH (5 ml), agua (5 ml) y AcOH (1 ml) a 90 °C durante toda la noche para obtener 122 mg (39 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (126 mg; 0,24 mmol; 1 eq) con una
 35 solución acuosa de hidróxido de potasio (482,2 µl; 0,5 M; 0,24 mmol; 1 eq) en agua (3 ml) permite obtener 138 mg (100 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,44 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,07-7,98 (m, 2H), 7,68-7,65 (m, 1H), 7,41-7,27 (m, 3H), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,81-3,80 (m, 2H), 3,19-3,12 (m, 2H), 2,48 (s, 1H), 2,45 (s, 1H), 1,63-1,50 (m, 1H), 1,43-1,39

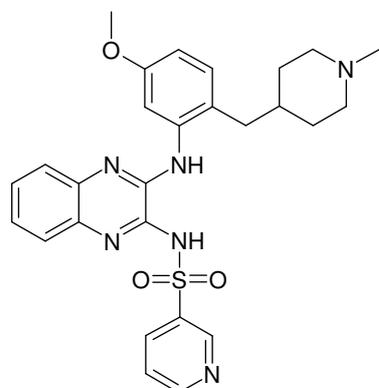
(m, 2H), 1,27-1,20 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99,5 %; tR: 5,22 min. CL/EM: (ES+): 523,4; (ES-): 521,4. Análisis de CHN: [C₂₇H₂₆N₄O₄SF-K-4,0 H₂O] Corregido: C51,17 %, H5,41 %, N8,84 %; encontrado: C50,83 %, H5,03 %, N8,50 %.

Ejemplo 11: N-[3-((5-metoxi-2-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]fenil)amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida - sal de TFA



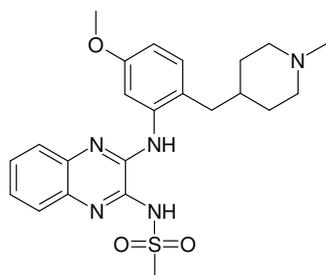
Seguendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 11 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (200 mg; 0,62 mmol; 1 eq) y 5-metoxi-2-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]anilina (173,7 mg; 0,74 mmol; 1,2 eq) en EtOH (5 ml), agua (5 ml) y AcOH (2 ml) a 90 °C durante 2 días para obtener 95 mg (20,5 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo tras la purificación mediante HPLC preparativa en presencia de TFA al 0,1 %. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,13 (sa, 1H), 7,90 (sa, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,33-3,29 (m, 2H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,79-1,60 (m, 3H), 1,46-1,28 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 97 %; tR: 3,19 min. CL/EM: (ES+): 522,4; (ES-): 520,4.

Ejemplo 12: N-[3-((5-metoxi-2-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]fenil)amino)quinoxalin-2-il]piridin-3-sulfonamida - sal de HCl



Seguendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 12 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida (324 mg; 1 mmol; 1 eq) y 5-metoxi-2-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]anilina (236,7 mg; 1 mmol; 1 eq) en agua (7 ml) y AcOH (0,02 ml; 0,46 mmol; 0,45 eq) a 170 °C en el microondas durante 20 min para obtener 71 mg (9,4 %) del compuesto del título como una sal de TFA después de la purificación mediante HPLC preparativa en presencia de TFA al 0,1 %. El tratamiento de la sal de TFA (71 mg; 0,11 mmol; 1 eq) con HCl en MeOH (400 μl; 1,25 M; 0,5 mmol; 5 eq) en MeOH (0,5 ml) permite obtener 24 mg (4 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,64 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,26 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 8,77-8,70 (m, 1H), 8,47 (dt, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 8,14-8,08 (m, 1H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,69-6,65 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,29-3,25 (m, 2H), 2,71-2,64 (m, 5H), 2,43-2,41 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 3H), 1,36-1,23 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 100 %; tR: 3,13 min. CL/EM: (ES+): 519,1; (ES-): 517,1.

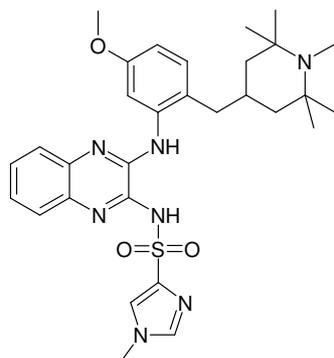
Ejemplo 13: N-[3-((5-metoxi-2-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]fenil)amino)quinoxalin-2-il]metanosulfonamida - sal de TFA



5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 13 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)metanosulfonamida (200 mg; 0,8 mmol; 1 eq) y 5-metoxi-2-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]anilina (218,3 mg; 0,9 mmol; 1,2 eq) en EtOH (5 ml), agua (5 ml) y AcOH (2 ml) a 90 °C durante 2 días para obtener 64,7 mg (15 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo tras la purificación mediante HPLC preparativa en presencia de TFA al 0,1 %.

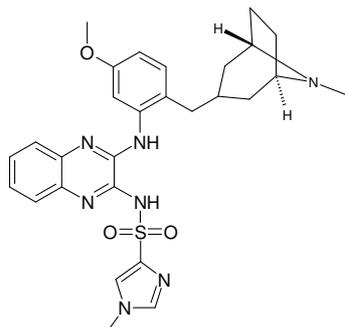
10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,28 (sa, 1H), 9,30 (sa, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,22 (sa, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,89-2,79 (m, 2H), 2,70 (d, J = 6 Hz, 3H), 2,61-2,59 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 3H), 1,46-1,37 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,01 min. CL/EM: (ES+): 456,5; (ES-): 454,4.

Ejemplo 14: N-[3-((5-metoxi-2-[(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)metil]fenil)amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida - sal de HCl



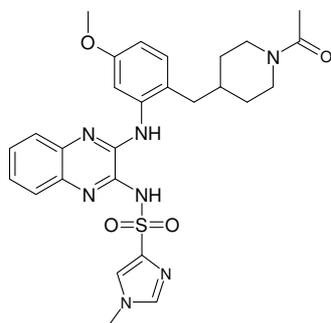
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 14 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (323,8 mg; 1 mmol; 1 eq) y 5-metoxi-2-[(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)metil]anilina (290,5 mg; 1 mmol; 1 eq) en EtOH (8 ml), agua (8 ml) y AcOH (1,5 ml) a 90 °C durante toda la noche para obtener 62 mg (9 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo tras la purificación mediante HPLC preparativa en presencia de TFA al 0,1 %. El tratamiento de la sal de TFA (62 mg; 0,11 mmol; 1 eq) con HCl en dietiléter (110 μl; 1 M; 0,11 mmol; 1 eq) en DCM (8 ml) permite obtener 48,8 mg (72 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,86 (m, 2H), 8,10 (sa, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,62-2,61 (m, 3H), 2,53-2,51 (m, 2H), 2,17-2,01 (m, 1H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,14 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 100 %; tR: 3,41 min. CL/EM: (ES+): 578,1; (ES-): 576,1.

Ejemplo 15: N-[3-((5-metoxi-2-[(1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metil]fenil)amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (sal de HCl) - mezcla de isómeros cis/trans



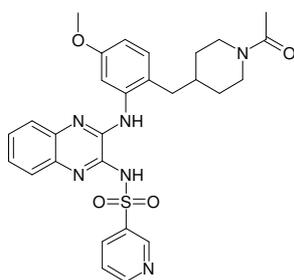
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 15 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (323,8 mg; 1 mmol; 1 eq) y 5-metoxi-2-[(1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metil]anilina (260,4 mg; 1 mmol; 1 eq) en EtOH (8 ml), agua (8 ml) y AcOH (1,5 ml) a 90 °C durante toda la noche para obtener 21,7 mg del compuesto del título como una sal de TFA tras la purificación mediante HPLC preparativa en presencia de TFA al 0,1 %. La sal de TFA se trata con HCl en dietiléter (44 µl; 1 M; 1,1 eq) en DCM (1,5 ml) para obtener 22,1 mg (4 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,63 (sa, 1H), 8,82 (sa, 1H), 8,20 (sa, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 3,77-3,73 (m, 9H), 3,45 (sa, 2H), 2,59 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,05-2,02 (m, 3H), 1,68-1,65 (m, 6H). HPLC (máx. absor.) 98 %; tR: 3,17 min. CL/EM: (ES+): 548,1; (ES-): 546,1.

Ejemplo 16: N-[3-({2-[(1-acetilpiperidin-4-il)metil]-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (sal de potasio)

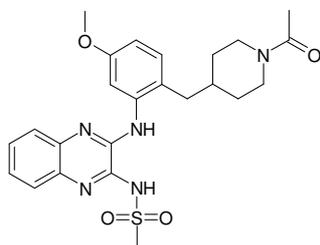


20 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 16 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (325 mg; 1 mmol; 1 eq) y 2-[(1-acetilpiperidin-4-il)metil]-5-metoxianilina (289,7 mg; 1,1 mmol; 1,1 eq) en EtOH (8 ml), agua (8 ml) y AcOH (1,5 ml) a 90 °C durante 5 h para obtener 115,9 mg (21 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (112,4 mg; 0,2 mmol; 1 eq) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (409 µl; 0,5 M; 0,2 mmol; 1 eq) en agua (3 ml) permite obtener 122 mg (100 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo claro. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18-7,09 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (sa, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,45-2,39 (m, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,79-1,67 (m, 3H), 1,19-1,12 (m, 1H), 0,97-0,83 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 97 %; tR: 3,80 min. CL/EM: (ES+): 550,5; (ES-): 548,4.

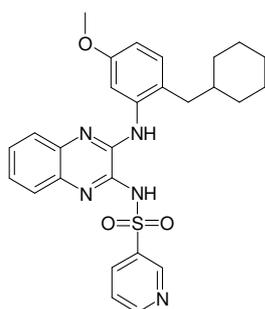
30 **Ejemplo 17: N-[3-({2-[(1-acetilpiperidin-4-il)metil]-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il]piridin-3-sulfonamida (sal de potasio)**



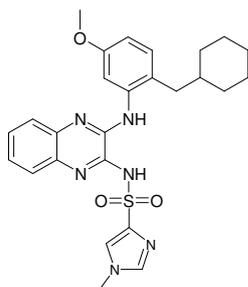
40 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 17 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida (400 mg; 1,25 mmol; 1 eq) y 2-[(1-acetilpiperidin-4-il)metil]-5-metoxianilina (359,9 mg; 1,4 mmol; 1,1 eq) en EtOH (10 ml), agua (10 ml) y AcOH (2 ml) a 90 °C durante toda la noche para obtener 88 mg (13 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (116 mg; 0,2 mmol; 1 eq) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (424,4 µl; 0,5 M; 0,2 mmol; 1 eq) en agua (2 ml) permite obtener 120 mg (98 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,18-9,14 (m, 2H), 8,68 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 4,9, 3,0 Hz, 1H), 8,35 (dt, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 4,40-4,35 (m, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,59-2,57 (m, 2H), 2,48-2,40 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,89-1,76 (m, 3H), 1,27-1,00 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,90 min. CL/EM: (ES+): 547,0; (ES-): 545,0.

Ejemplo 18: N-[3-((2-[(1-acetilpiperidin-4-il)metil]-5-metoxifenil)amino)quinoxalin-2-il]metanosulfonamida - sal de potasio

5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **18** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)metanosulfonamida (350 mg; 1,4 mmol; 1 eq) y 2-[(1-acetilpiperidin-4-il)metil]-5-metoxianilina (392 mg; 1,5 mmol; 1,1 eq) en EtOH (8 ml), agua (8 ml) y AcOH (1,5 ml) a 90 °C durante toda la noche para obtener 160 mg (24 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (156 mg; 0,32 mmol; 1 eq) con una solución
 10 acuosa de hidróxido de potasio (644,8 µl; 0,5 M; 0,32 mmol; 1 eq) en agua (10 ml) permite obtener 162,7 mg (97%) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,24 (sa, 1H), 8,89 (sa, 1H), 8,35 (sa, 1H), 7,83 (sa, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,39-7,26 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,45-2,37 (m, 1H), 1,95 (s, 3H),
 15 1,97-1,73 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,19-1,01 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,92 min. CL/EM: (ES+): 484,1; (ES-): 482,2.

Ejemplo 19: N-(3-[[2-(ciclohexilmetil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida - sal de potasio

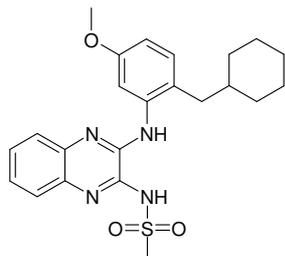
20 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **19** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida (200 mg; 0,62 mmol; 1 eq) y 2-(ciclohexilmetil)-5-metoxianilina (150,4 mg; 0,7 mmol; 1,1 eq) en EtOH (1,5 ml), agua (0,3 ml) y AcOH (0,75 ml) a 150 °C en el microondas durante 10 min para obtener 66,2 mg (21 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (118,2 mg; 0,23 mmol; 1 eq) con una solución
 25 acuosa de hidróxido de potasio (470 µl; 0,5 M; 0,23 mmol; 1 eq) en agua (20 ml) permite obtener 119 mg (94 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,14-9,13 (m, 2H), 8,64 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,55-8,52 (m, 1H), 8,38-8,34 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,66-1,51 (m, 4H), 1,23-0,96 (m, 6H), 0,88-0,70 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 98 %; tR: 5,47 min. CL/EM: (ES+): 504,5; (ES-): 502,4.

Ejemplo 20: N-(3-[[2-(ciclohexilmetil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida - sal de potasio

35

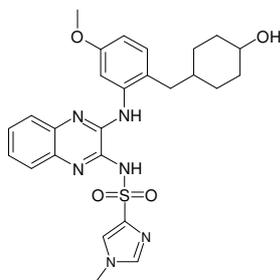
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **20** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (280 mg; 0,86 mmol; 1 eq) y 2-(ciclohexilmetil)-5-metoxianilina (208,65 mg; 0,95 mmol; 1,1 eq) en EtOH (1,5 ml), agua (0,3 ml) y AcOH (0,75 ml) a 150 °C en el microondas durante 10 min para obtener 109 mg (25 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (109 mg; 0,22 mmol; 1 eq) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (430 µl; 0,5 M; 0,22 mmol; 1 eq) en agua (20 ml) permite obtener 117,4 mg (100 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,22 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,17-7,07 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,49-2,46 (m, 2H), 1,70-1,52 (m, 6H), 1,20-0,89 (m, 5H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 5,35 min. CL/EM: (ES+): 507,5; (ES-): 505,4.

10 **Ejemplo 21: N-[3-([2-(ciclohexilmetil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]metanosulfonamida - sal de potasio**



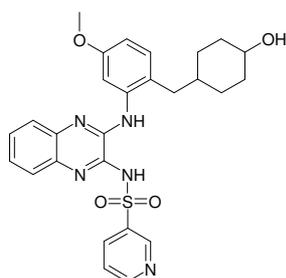
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **21** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)metanosulfonamida (100 mg; 0,4 mmol; 1 eq) y 2-(ciclohexilmetil)-5-metoxianilina (110,6 mg; 0,5 mmol; 1,3 eq) en EtOH (1 ml), agua (0,3 ml) y AcOH (0,75 ml) a 150 °C en el microondas durante 13 min para obtener 226 mg (26 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (198 mg; 0,45 mmol; 1 eq) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (900 µl; 0,5 M; 0,45 mmol; 1 eq) en agua (30 ml) permite obtener 211,3 mg (98 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,20 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,21-7,10 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,68-1,52 (m, 4H), 1,22-0,92 (m, 5H). HPLC (máx. absor.) 98 %; tR: 5,59 min. CL/EM: (ES+): 441,5; (ES-): 439,4.

25 **Ejemplo 22: N-[3-([2-[(4-hidroxiciclohexil)metil]-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida**



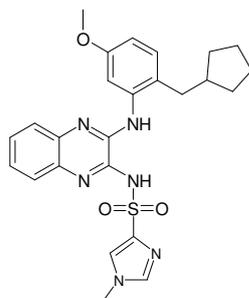
30 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **22** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (647,5 mg; 2 mmol; 1 eq) y 2-[[4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil]metil]-5-metoxianilina (769 mg; 2,2 mmol; 1,1 eq) en EtOH (16 ml), agua (16 ml) y AcOH (3 ml) a 90 °C durante toda la noche para obtener 68,7 mg (6,5 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,80 (sa, 1H), 8,33 (sa, 1H), 7,95-7,81 (m, 3H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 4,23 (sa, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (s, 4H), 3,48 (sa, 1H), 2,46-2,44 (m, 2H), 1,55-1,52 (m, 3H), 1,35-1,22 (m, 6H). HPLC (máx. absor.) 98 %; tR: 3,94 min. CL/EM: (ES+): 523,1; (ES-): 521,1.

Ejemplo 23: N-[3-([2-[(4-hidroxiciclohexil)metil]-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]piridin-3-sulfonamida



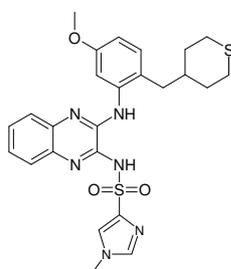
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **23** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida (320 mg; 1 mmol; 1 eq) y 2-[(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)metil]-5-metoxianilina (472,8 mg; 1,35 mmol; 1,35 eq) en EtOH (8 ml), agua (8 ml) y AcOH (1,5 ml) a 90 °C durante toda la noche para obtener, tras la purificación en cromatografía ultrarrápida, 105 mg (20 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,58 (sa, 1H), 9,21 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,82 (dd, *J* = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,46-8,42 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (da, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,65 (sa, 1H), 2,35 (da, 2H), 1,48-1,08 (m, 9H). HPLC (máx. absor.) 100 %; tR: 4,11 min. CL/EM: (ES+): 520,1; (ES-): 518,1.

10 **Ejemplo 24: N-(3-[[2-(ciclopentilmetil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida - sal de potasio**



15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **24** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (150 mg; 0,46 mmol; 1 eq) y 2-(ciclopentilmetil)-5-metoxianilina (95,1 mg; 0,46 mmol; 1 eq) en EtOH (8 ml), agua (8 ml) y AcOH (1,5 ml) a 90 °C durante toda la noche para obtener 73 mg (32 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (70 mg; 0,14 mmol; 1 eq) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (285,8 µl; 0,5 M; 0,14 mmol; 1 eq) en agua (10 ml) permite obtener 37,5 mg (49 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,21 (sa, 1H), 8,68 (sa, 1H), 7,62 (sa, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,18-7,08 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,21-2,08 (m, 1H), 1,73-1,44 (m, 6H), 1,23-1,11 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 4,99min. CL/EM: (ES+): 493,1; (ES-): 491,1.

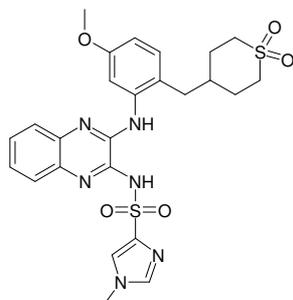
25 **Ejemplo 25: N-(3-[[5-metoxi-2-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilmetil)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida - sal de potasio**



30 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **25** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (323,8 mg; 1 mmol; 1 eq) y 5-metoxi-2-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilmetil)anilina (273,8 mg; 1 mmol; 1 eq) en EtOH (8 ml), agua (8 ml) y AcOH (1,5 ml) a 90 °C durante toda la noche para obtener 102 mg (19 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (100 mg; 0,19 mmol; 1 eq) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (381,2 µl; 0,5 M; 0,19 mmol; 1 eq) en agua (10 ml) permite obtener 114,5 mg (100 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,24 (sa, 1H), 8,72

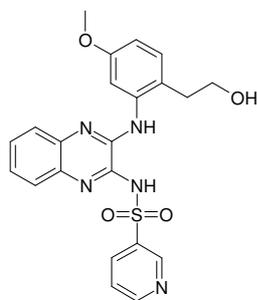
(d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,17-7,08 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 8,3, 2,6$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,32-3,30 (m, 2H), 2,61-2,51 (m, 4H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 1H), 1,33-1,18 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 4,77 min. CL/EM: (ES+): 525,1; (ES-): 523,1. Análisis de CHN: [C₂₅H₂₇N₆O₃S₂-K-5,4 H₂O] Corregido: C45,42 %, H5,76 %, N12,71 %; encontrado: C45,78 %, H5,41 %, N12,43 %.

Ejemplo 26: N-[3-((2-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metil]-5-metoxifenil)amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida - sal de potasio



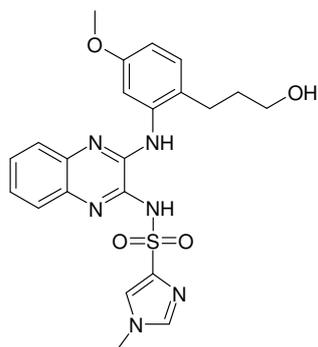
Seguendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 26 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (150 mg; 0,46 mmol; 1 eq) y 2-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metil]-5-metoxianilina (141,7 mg; 0,46 mmol; 1 eq) en EtOH (8 ml), agua (8 ml) y AcOH (1,5 ml) a 90 °C durante toda la noche para obtener 66 mg (26 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (64,6 mg; 0,12 mmol; 1 eq) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (232 µl; 0,5 M; 0,12 mmol; 1 eq) en agua (10 ml) permite obtener 31 mg (45 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,35 (sa, 1H), 8,73 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,34 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,18-7,09 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,48 (dd, $J = 8,1, 2,8$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,26-3,16 (m, 2H), 2,93-2,89 (m, 2H), 2,62-2,60 (m, 2H), 2,15-2,11 (m, 3H), 1,67-1,63 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,73 min. CL/EM: (ES+): 557,0; (ES-): 555,0.

Ejemplo 27: N-(3-[[2-(2-hidroxi)etil]-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida - sal de potasio



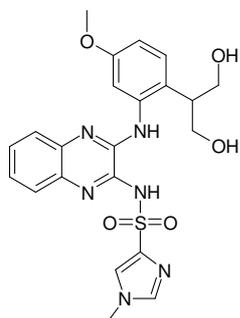
Seguendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 27 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida (250 mg; 0,8 mmol; 1 eq) y 2-(2-amino-4-metoxifenil)etanol (143,4 mg; 0,86 mmol; 1,1 eq) en EtOH (1,5 ml), agua (8 ml) y AcOH (1,5 ml) a 160 °C en el microondas durante 15 min para obtener 180 mg (40 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (180 mg; 0,4 mmol; 1 eq) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (0,8 ml; 0,5 M; 0,4 mmol; 1 eq) en agua (1 ml) permite obtener 190 mg (97 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,11 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,98-8,94 (m, 1H), 8,52 (dd, $J = 6,0, 3,0$ Hz, 1H), 8,44-8,27 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 3H), 6,52 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1H), 4,62 (sa, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 2,74 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 97 %; tR: 3,45 min. CL/EM: (ES+): 452,1; (ES-): 450,0.

Ejemplo 28: N-(3-[[2-(3-hidroxi)propil]-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida - sal de potasio



5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **28** a partir de (3-cloroquinoxalin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfónico (3 g; 9,3 mmol; 1 eq) y 3-(2-amino-4-metoxifenil)-propan-1-ol (1,9 g; 10,2 mmol; 1,1 eq) en EtOH (60 ml) a 170 °C en el microondas durante 20 min para obtener 1,99 g (46 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (1,5 g; 3,1 mmol; 1 eq) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (6,3 ml; 0,5 M; 3,1 mmol; 1 eq) en agua (40 ml) permite obtener 1,44 g (91 %) del compuesto del título como un polvo blanquecino. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,19 (s, 1H), 8,68-8,60 (m, 1H), 7,68-7,58 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,44-7,28 (m, 2H), 7,24-7,02 (m, 3H), 6,50 (dd, *J* = 8,1, 2,5 Hz, 1H), 4,58-4,48 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,57-3,45 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 2H), 1,83-1,68 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 100 %; tR: 3,52min. CL/EM: (ES+) 469,0; (ES-) 467,0. Análisis de CHN: [C₂₂H₂₃N₆O₄S-K-0,02 C₂H₃N-1,2 H₂O] Corregido: C49,94 %, H4,84 %, N15,91 %; encontrado: C49,64 %, H4,65 %, N15,91 %.

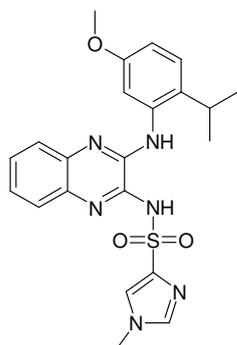
15 **Ejemplo 29: N-{3-[(2-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida - sal de potasio**



20 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **29** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida (50 mg; 0,15 mmol; 1 eq) y 2-(2-amino-4-metoxifenil)propano-1,3-diol (33,5 mg; 0,17 mmol; 1,1 eq) en EtOH (0,5 ml) y AcOH (0,01 ml) a 160 °C en el microondas durante 20 min para obtener 44 mg (59 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (36 mg; 0,07 mmol; 1 eq) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (0,15 ml; 0,5 M; 0,07 mmol; 1 eq) en agua (2 ml) permite obtener 30 mg (77 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,30-9,22 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,20-7,05 (m, 3H), 6,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,87 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,65-3,60 (m, 3H), 3,09-3,05 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 97 %; tR: 2,79 min. CL/EM: (ES+) 485,4; (ES-) 483,4.

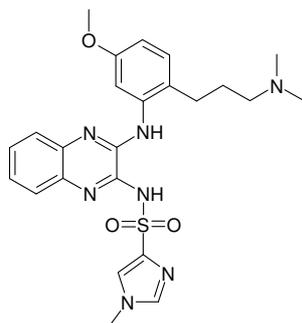
25 **Ejemplo 30: N-{3-[(2-isopropil-5-metoxifenil)amino]quinoxalin-2-il]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida - sal de potasio**

30



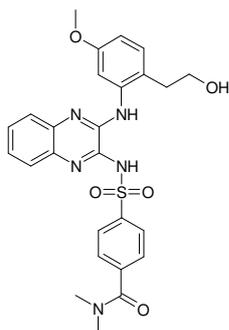
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **30** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida (35 mg; 0,11 mmol; 1 eq) y 2-isopropil-5-metoxianilina (20 mg; 0,13 mmol; 1,2 eq) en EtOH (1 ml) y AcOH (0,02 ml) a 90 °C durante toda la noche para obtener 20 mg (41 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (20 mg; 0,04 mmol; 1 eq) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (0,09 ml; 0,5 M; 0,04 mmol; 1 eq) en agua (2 ml) permite obtener 20 mg (92 %) del compuesto del título como un polvo de color rojo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,99-7,95 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,03-6,90 (m, 5H), 6,62 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,38-3,30 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 9,0 Hz, 3H), 0,96 (d, *J* = 9,0 Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 94 %; tR: 3,33min. CL/EM: (ES+) 453,5.

Ejemplo 31: N-[3-({2-[3-(dimetilamino)propil]-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida - sal de HCl



15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **31** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida (300 mg; 0,93 mmol; 1 eq) y 2-[3-(dimetilamino)propil]-5-metoxianilina (231,6 mg; 1,1 mmol; 1,2 eq) en EtOH (8 ml), agua (8 ml) y AcOH (0,75 ml) a 90 °C durante 2 días para obtener 169 mg (37 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (169 mg; 0,34 mmol; 1 eq) con cloruro de hidrógeno en éter dietílico (0,78 ml; 1 M; 0,78 mmol; 1,5 eq) en EtOH (5 ml) permite obtener 125 mg (27 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,07 (sa, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,02 (sa, 1H), 7,97 (sa, 2H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,11-3,04 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,61-2,56 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99,1 %; tR: 2,95 min. CL/EM: (ES+) 496,1; (ES-) 494,1.

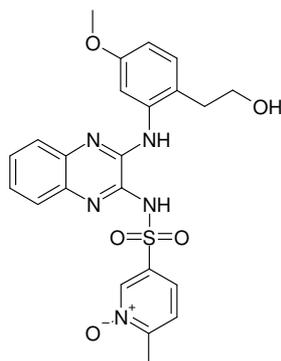
Ejemplo 32: 4-[[3-[[2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il] amino]sulfonil]-*N,N*-dimetilbenzamida



30

5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el compuesto intermedio **32** a partir de 4-[[[3-cloroquinoxalin-2-il)amino]sulfonyl]-N,N-dimetilbenzamida (210 mg; 0,54 mmol; 1 eq) y 2-(2-amino-4-metoxifenil)etanol (98,8 mg; 0,6 mmol; 1,1 eq) en EtOH (2 ml) y AcOH (0,1 ml) a 165 °C durante 15 min en el microondas para obtener 200 mg (71 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,49 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,01-7,90 (m, 2H), 7,59 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 3,0 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,59 (t, J = 9,0 Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 95 %; tR: 3,80 min. CL/EM: EM: (ES+) 522,1; (ES-) 520,1.

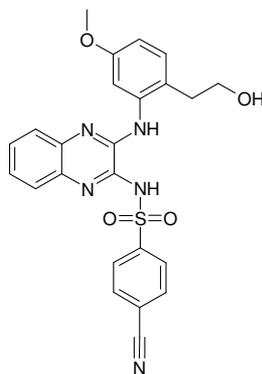
10 **Ejemplo 33: 1-óxido de N-(3-[[2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)-6-metilpiridin-3-sulfonamida**



15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento H, se obtiene el compuesto intermedio **33** a partir de 1-óxido de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-6-metilpiridin-3-sulfonamida (200 mg; 0,57 mmol; 1 eq) y 2-(2-amino-4-metoxifenil)-etanol (104,9 mg; 0,63 mmol; 1,1 eq) en EtOH (3 ml) y ácido acético (75 μl; 1,7 mmol; 3 eq) a 90°C durante toda la noche para obtener 31 mg (11 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,37 (sa, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,00-7,45 (m, 4H), 7,44-6,85 (m, 4H), 6,70-6,45 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,55-3,25 (m, 3H), 2,60-2,15 (m, 5H). HPLC (máx. absor.) 97 %; tR: 3,20 min. CL/EM: (ES+) 482,2; (ES-) 479,9.

20

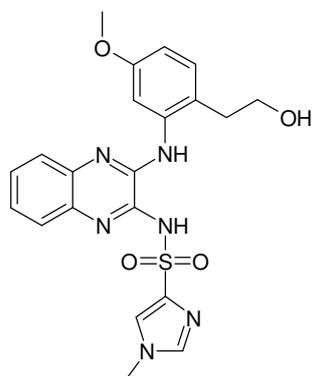
Ejemplo 34: 4-ciano-N-(3-[[2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida



25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el compuesto intermedio **34** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-ciano-bencenosulfonamida (300 mg; 0,87 mmol; 1 eq) y 2-(2-amino-4-metoxifenil)-etanol (160 mg; 0,96 mmol; 1,1 eq) en EtOH (3 ml) y AcOH (0,16 ml) a 165 °C durante 15 min en el microondas para obtener 48 mg (12 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,61 (sa, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,71-6,68 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,56-3,50 (m, 2H), 2,60-2,56 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 98 %; tR: 4,22 min. CL/EM: (ES+) 475,8; (ES-) 474,0.

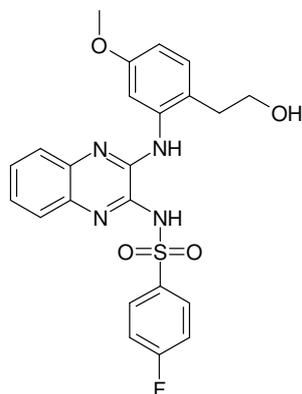
30

35 **Ejemplo 35: N-(3-[[2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida - sal de potasio**



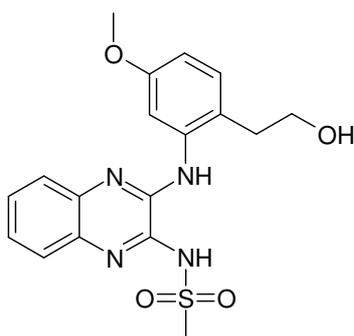
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **35** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (250 mg; 0,77 mmol; 1 eq) y 2-(2-amino-4-metoxifenil)etanol (148,5 mg; 0,9 mmol; 1,15 eq) en EtOH (1,5 ml) y AcOH (0,14 ml) a 160 °C durante 15 min usando el microondas para obtener 220 mg (63 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (120 mg; 0,26 mmol; 1 eq) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (0,53 ml; 0,5 M; 0,26 mmol; 1 eq) en agua (1 ml) permite obtener 130 mg (100 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,25 (m, 1H), 8,51 (dd, J = 3,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,10 (m, 3H), 6,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,06 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,66 (m, 5H), 2,74 (t, J = 9,0 Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 97 %; tR: 3,37 min. CL/EM: (ES+) 455,05; (ES-) 453,1.

Ejemplo 36: 4-fluoro-N-(3-[[2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida - sal de potasio



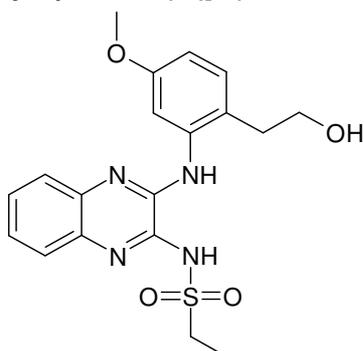
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **36** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-fluorobencenosulfonamida (300 mg; 0,89 mmol; 1 eq) y 2-(2-amino-4-metoxifenil)-etanol (163,4 mg; 0,98 mmol; 1,1 eq) en EtOH (3 ml) y AcOH (160 μl) a 165 °C durante 15 min en el microondas para obtener 111 mg (27 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (104,4 mg; 0,22 mmol; 1 eq) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (445,7 μl; 0,5 M; 0,22 mmol; 1 eq) en agua (5 ml) permite obtener 110 mg (97 %) del compuesto del título como un polvo esponjoso de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,05 (s, 1H), 8,50-8,30 (m, 1H), 8,15-8,00 (m, 2H), 7,45-7,00 (m, 7H), 6,52 (dd, J = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 4,70-4,58 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,68 (c, J = 7,8, 3,9 Hz, 2H), 2,85-2,68 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 100 %; tR: 4,41 min. CL/EM: (ES+) 468,8; (ES-) 466,9.

25 **Ejemplo 37: N-(3-[[2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)metanosulfonamida - sal de potasio**



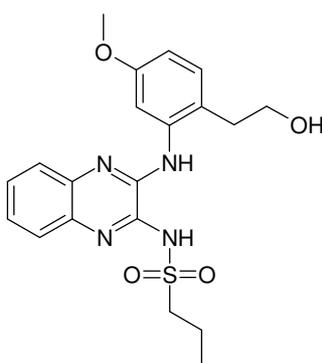
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 37 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)metanosulfonamida (128,9 mg; 0,5 mmol; 1 eq) y 2-(2-amino-4-metoxi-fenil)-etanol (92 mg; 0,55 mmol; 1,1 eq) en EtOH (2 ml) y AcOH (91 μ l; 1,5 mmol; 3 eq) a 165 °C durante 15 min en el microondas para obtener 53 mg (27 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (51 mg; 0,13 mmol; 1 eq) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (264,6 μ l; 0,5 M; 0,13 mmol; 1 eq) en agua (3 ml) permite obtener 52 mg (92 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,15 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,25-7,14 (m, 3H), 6,57 (dd, *J* = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 4,65 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77-3,70 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,79 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,32 min. CL/EM: (ES+) 388,6; (ES-) 386,9.

Ejemplo 38: N-(3-[2-(2-hidroxietyl)-5-metoxifenil]amino}quinoxalin-2-il)etanosulfonamida - sal de potasio



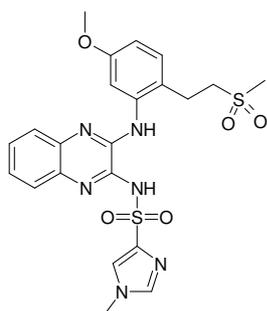
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 38 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)etanosulfonamida (250 mg; 0,9 mmol; 1 eq) y 2-(2-amino-4-metoxi-fenil)-etanol (169,2 mg; 1 mmol; 1,1 eq) en EtOH (4 ml) y AcOH (166 μ l; 2,76 mmol; 3 eq) a 165 °C durante 15 min en el microondas para obtener 101 mg (27 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (99 mg; 0,25 mmol; 1 eq) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (492,5 μ l; 0,5 M; 0,25 mmol; 1 eq) en agua (5 ml) permite obtener 104,3 mg (96 %) del compuesto del título como un polvo esponjoso de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,25 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 3H), 6,60-6,58 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (c, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,36-3,31 (m, 2H), 2,82 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 98,3 %; tR: 3,19 min. CL/EM: (ES+) 402,9; (ES-) 400,9.

25 **Ejemplo 39: N-(3-[2-(2-hidroxietyl)-5-metoxifenil]amino}quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida - sal de potasio**



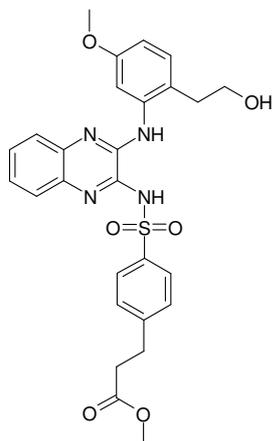
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 39 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (250 mg; 0,87 mmol; 1 eq) y 2-(2-amino-4-metoxi-fenil)-etanol (161 mg; 0,96 mmol; 1,1 eq) resuspendidos en EtOH (4 ml) y AcOH (158 μ l; 2,62 mmol; 3 eq) a 165 °C durante 15 min en el microondas para obtener 130 mg (36 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (128 mg; 0,3 mmol; 1 eq) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (613,2 μ l; 0,5 M; 0,3 mmol; 1 eq) en agua (5 ml) permite obtener 134 mg (96 %) del compuesto del título como un polvo esponjoso de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,24 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 7,9, 1,7, 1H), 7,26-7,15 (m, 3H), 6,58 (dd, *J* = 8,3, 2,8 Hz, 1H), 4,66 (sa, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,36-3,30 (m, 2H), 2,82 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,77-1,69 (m, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 97 %; tR: 3,86 min. CL/EM: (ES+) 416,9; (ES-) 414,9.

10 **Ejemplo 40: N-[3-((5-metoxi-2-[2-(metilsulfonil)etil]fenil)amino)quinoxalin-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida - sal de potasio**



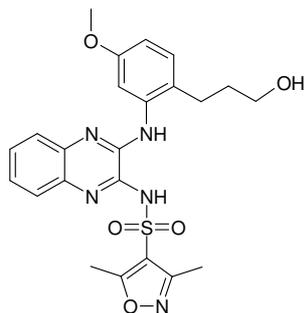
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 40 a partir de (3-cloroquinoxalin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfónico (400 mg; 1,2 mmol; 1 eq) y 2-(2-metanosulfonil-etil)-5-metoxi-fenilamina·HCl (394 mg; 1,5 mmol; 1,2 eq, desalificada) en EtOH (1,5 ml) y AcOH (1 ml) a 160 °C durante 15 min en el microondas para obtener 380 mg (60 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (380 mg; 0,74 mmol; 1 eq) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (1,5 ml; 0,5 M; 0,74 mmol; 1 eq) en agua (5 ml) a 0 °C permite obtener 400 mg (98 %) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,01 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46-7,35 (m, 3H), 7,25-7,10 (m, 3H), 6,58 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,43-3,34 (m, 2H), 3,10-3,02 (m, 5H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,21 min. CL/EM: (ES+) 516,7; (ES-) 514,8.

25 **Ejemplo 41: 3-(4-((3-((2-(2-hidroxi-etil)-5-metoxifenil)amino)quinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)propanoato de metilo**



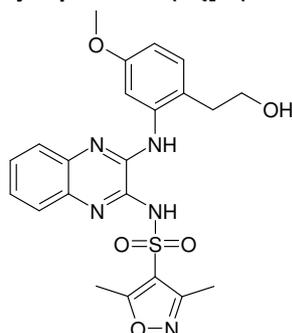
30 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 41 a partir de 3-(4-((3-cloroquinoxalin-2-il)amino)sulfonil)fenil)propanoato de metilo (300 mg; 0,74 mmol; 1 eq) y 2-(2-amino-4-metoxi-fenil)-etanol (136 mg; 0,8 mmol; 1,1 eq) en MeOH (4 ml) y AcOH (97 μ l; 2,2 mmol; 3 eq) a 80 °C durante 9 h para obtener 161 mg (41 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,34 (sa, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,10-7,75 (m, 4H), 7,55-7,23 (m, 5H), 7,14 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 7,7, 2,2 Hz, 1H), 4,91 (sa, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,65-3,50 (m, 5H), 2,98-2,85 (m, 2H), 2,73-2,53 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 98 %; tR: 4,46 min. UPLC/EM (ES+) 537,3; (ES-) 535,4.

35 **Ejemplo 42: N-(3-([2-(3-hidroxi-propil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida - sal de potasio**



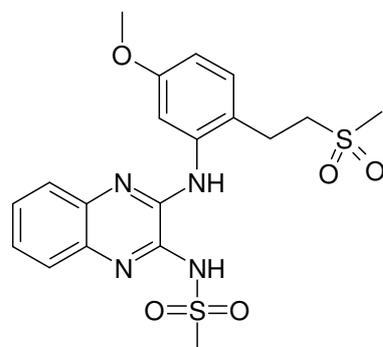
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **42** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida (300 mg; 0,9 mmol; 1 eq) y 3-(2-amino-4-metoxi-fenil)-propan-1-ol (192,6 mg; 1,1 mmol; 1,2 eq) en MeOH (4 ml) a 170 °C durante 15 min en el microondas para obtener 170 mg (40 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (167,7 mg; 0,34 mmol; 1 eq) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (680 µl; 0,50 M; 0,34 mmol; 1 eq) en agua (4 ml) permite obtener 86 mg (53 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,64 (sa, 1H), 8,76 (sa, 1H), 8,00-7,86 (m, 2H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,15-7,13 (m, 1H), 6,70-6,67 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,30-3,26 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,54 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,61-1,57 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,84min. UPLC/EM (ES+) 484,3; (ES-) 482,4.

Ejemplo 43: N-(3-([2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida



15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **43** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida (300 mg; 0,9 mmol; 1 eq) y 2-(2-amino-4-metoxi-fenil)-etanol (162,88 mg; 1 mmol; 1,1 eq) en MeOH (4 ml) y AcOH (116,5 µl; 2,66 mmol; 3 eq) a 80 °C durante toda la noche para obtener 247 mg (59 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,60 (sa, 1H), 9,36 (sa, 1H), 7,90-7,78 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 2H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,71-6,68 (m, 1H), 5,76 (sa, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,54-3,51 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,64-2,59 (m, 2H), 2,39 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 98 %; tR: 4,04 min. UPLC/EM (ES+) 470,2; (ES-) 468,3.

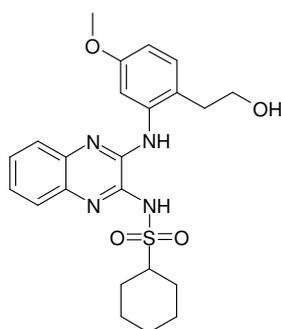
25 **Ejemplo 44: N-[3-([5-metoxi-2-[2-(metilsulfonil)etil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]metanosulfonamida - sal de potasio**



30 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **44** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)metanosulfonamida (200 mg; 0,78 mmol; 1 eq) y 5-metoxi-2-[2-(metilsulfonil)etil]anilina (195,8 mg; 0,85 mmol; 1,1

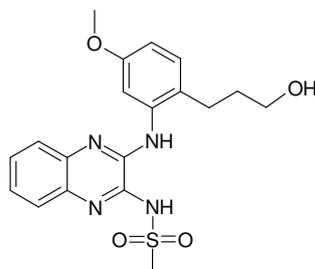
eq, desalificada) en EtOH (4 ml) y AcOH (140 μ l; 2,33 mmol; 3 eq) a 165 °C durante 15 min en el microondas para obtener 27,5 mg (8 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (25 mg; 0,05 mmol; 1 eq) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (107,8 μ l; 0,5 M; 0,05 mmol; 1 eq) en agua (2 ml) permite obtener 27 mg (100 %) del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,99 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,27-7,15 (m, 3H), 6,62 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,48-3,40 (m, 2H), 3,14-3,04 (m, 8H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,52 min. UPLC/EM (ES+) 451,3; (ES-) 449,3.

Ejemplo 45: N-(3-[[2-(2-hidroxi-etil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)ciclohexanosulfonamida - sal de potasio



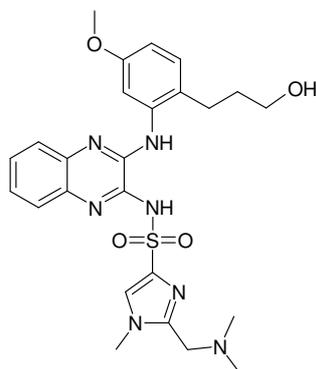
Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 45 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)ciclohexanosulfonamida (150 mg; 0,46 mmol; 1 eq) y 2-(2-amino-4-metoxi-fenil)-etanol (84,7 mg; 0,5 mmol; 1,1 eq) en EtOH (4 ml) y AcOH (83 μ l; 1,38 mmol; 3 eq) a 165 °C durante 15 min en el microondas para obtener 83 mg (39 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (79 mg; 0,17 mmol; 1 eq) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (347 μ l; 0,5 M; 0,17 mmol; 1 eq) en agua (4 ml) permite obtener 84 mg (98 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,23 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,47-7,13 (m, 5H), 6,60-6,56 (m, 1H), 4,67 (sa, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77-3,69 (m, 2H), 3,55-3,40 (m, 1H), 2,80 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,56-1,14 (m, 5H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 4,52 min. UPLC/EM (ES+) 457,3; (ES-) 455,5.

Ejemplo 46: N-(3-[[2-(3-hidroxi-propil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)metanosulfonamida - sal de potasio



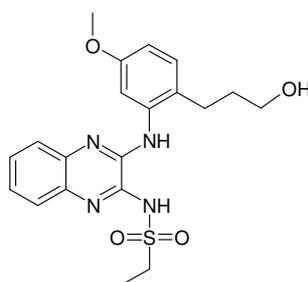
Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 46 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)metanosulfonamida (200 mg; 0,8 mmol; 1 eq) y 3-(2-amino-4-metoxi-fenil)-propan-1-ol (154,7 mg; 0,85 mmol; 1,1 eq) resuspendidos en EtOH (4 ml) y AcOH (139,8 μ l; 2,33 mmol; 3 eq) a 165 °C durante 15 min en el microondas para obtener 128 mg (41 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (114,4 mg; 0,28 mmol; 1 eq) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (564,5 μ l; 0,5 M; 0,28 mmol; 1 eq) en agua (4 ml) permite obtener 107 mg (86 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,19 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,27-7,15 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,55 (c, J = 6,1 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,74-2,65 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 98 %; tR: 3,62 min. CL/EM: (ES+) 402,9; (ES-) 400,9.

Ejemplo 47: 2-[(dimetilamino)metil]-N-(3-[[2-(3-hidroxi-propil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida - sal de HCl



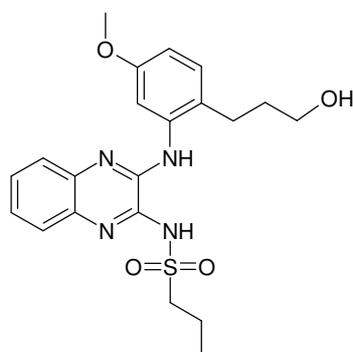
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 47 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-2-
 [(dimetilamino)metil]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida (1,2 g; 3,15 mmol; 1 eq) y 3-(2-amino-4-metoxi-fenil)-propan-
 1-ol (599,58 mg; 3,31 mmol; 1,05 eq) en 1-butanol (15 ml) a 170 °C durante 2 x 45 min para obtener 750 mg (45 %)
 del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (740 mg; 1,41 mmol; 1 eq) con una solución
 acuosa de cloruro de hidrógeno (2,8 ml; 1 M; 2,82 mmol; 2 eq) en agua (10 ml) permite obtener 665 mg (84 %) del
 compuesto del título como un polvo de color amarillo grisáceo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,42 (sa, 1H), 10,71 (sa, 1H),
 8,80 (s, 1H), 8,25-8,00 (m, 2H), 7,99-7,82 (m, 1H), 7,63-7,48 (m, 1H), 7,45-7,28 (m, 2H), 7,20-7,05 (m, 1H), 6,75-6,60
 10 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,90-3,65 (m, 6H), 3,60-3,20 (m, 3H), 2,78 (s, 6H), 2,65-2,40 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 2H). HPLC
 (máx. absor.) 99 %; tR: 3,01 min. UPLC/EM (ES+) 526,3; (ES-) 524,3.

Ejemplo 48: N-(3-[[2-(3-hidroxi-propil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)etanosulfonamida



15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 48 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-
 il)etanosulfonamida (200 mg; 0,74 mmol; 1 eq) y 3-(2-amino-4-metoxi-fenil)-propan-1-ol (146,7 mg; 0,81 mmol; 1,1 eq)
 en EtOH (4 ml) y AcOH (133 μl; 2,2 mmol; 3 eq) a 165 °C durante 15 min en el microondas para obtener 88 mg (29 %)
 del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,31 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,20-8,16
 20 (m, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 8,4, 2,7 Hz,
 1H), 4,58 (sa, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,50-3,28 (m, 4H), 2,69 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).
 HPLC (máx. absor.) 100 %; tR: 3,86 min. UPLC/EM: (ES+) 417,3; (ES-) 415,4.

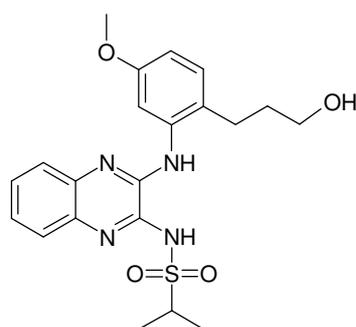
25 **Ejemplo 49: N-(3-[[2-(3-hidroxi-propil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida**



30 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 49 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-
 il)propano-1-sulfonamida (200 mg; 0,7 mmol; 1 eq) y 3-(2-amino-4-metoxi-fenil)-propan-1-ol (139,5 mg; 0,77 mmol;

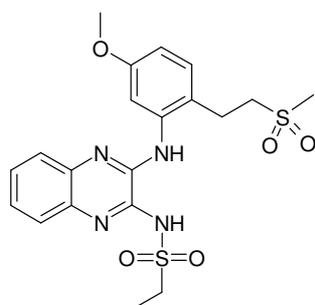
1,1 eq) en EtOH (4 ml) y AcOH (126,1 μ l; 2,1 mmol; 3 eq) a 165 °C durante 15 min en el microondas para obtener 74 mg (24 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN 1 H (DMSO- d_6) δ 12,29 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,21-8,15 (m, 1H), 7,88-7,95 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 4,58 (sa, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,50-3,28 (m, 4H), 2,69 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,95-1,70 (m, 4H), 1,07 (t, J = 7,4 Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 100 %; tR: 4,16 min. UPLC/EM: (ES+) 431,3; (ES-) 429,4. Análisis de CHN: [C₂₁H₂₆N₄O₄S-0,06 CH₂Cl₂-0,1 H₂O] Corregido: C57,83 %, H6,06 %, N12,81 %; encontrado: C57,78 %, H5,95 %, N12,67 %.

Ejemplo 50: N-(3-([2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)propano-2-sulfonamida



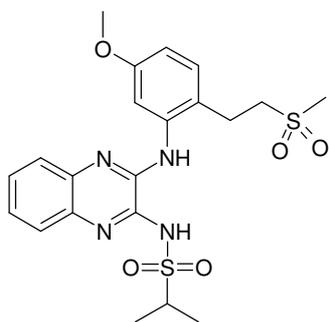
Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 50 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)propano-2-sulfonamida (200 mg; 0,7 mmol; 1 eq) y 3-(2-amino-4-metoxi-fenil)-propan-1-ol (139,5 mg; 0,77 mmol; 1,1 eq) en EtOH (4 ml) y AcOH (126,1 μ l; 2,1 mmol; 3 eq) a 165 °C durante 15 min en el microondas para obtener 43 mg (14 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN 1 H (DMSO- d_6) δ 12,29 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,25-8,18 (m, 1H), 7,96-7,88 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,42-7,31 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,5; 2,6 Hz, 1H), 4,55 (sa, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,53-3,36 (m, 3H), 2,69 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,76 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 6H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 4,07 min. UPLC/EM: (ES+) 431,3; (ES-) 429,4. Análisis de CHN: [C₂₁H₂₆N₄O₄S-0,01 CH₂Cl₂-0,1 H₂O] Corregido: C58,26 %, H6,10 %, N12,93 %; encontrado: C58,45 %, H6,05 %, N12,75 %.

Ejemplo 51: N-[3-([5-metoxi-2-[2-(metilsulfonil)etil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]etanosulfonamida - sal de potasio



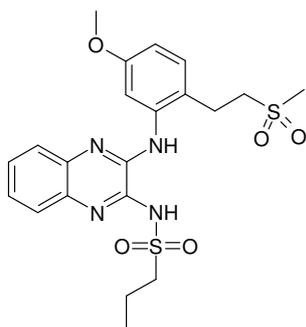
Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 51 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)etanosulfonamida (200 mg; 0,74 mmol; 1 eq) y 5-metoxi-2-[2-(metilsulfonil)etil]anilina (185,65 mg; 0,81 mmol; 1,1 eq, desalificada) en EtOH (4 ml) y AcOH (132,6 μ l; 2,2 mmol; 3 eq) a 165 °C durante 15 min en el microondas para obtener 31 mg (9 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (23,9 mg; 0,05 mmol; 1 eq) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (102,2 μ l; 0,5 M; 0,05 mmol; 1 eq) en agua (4 ml) permite obtener 27 mg (100 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN 1 H (DMSO- d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,54 (sa, 1H), 7,50-7,36 (m, 2H), 7,27-7,14 (m, 3H), 6,65-6,59 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,48-3,32 (m, 4H), 3,16-3,04 (m, 5H), 1,18 (t, J = 7,4 Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,70 min. UPLC/EM: (ES+) 465,3; (ES-) 463,4.

Ejemplo 52: N-[3-([5-metoxi-2-[2-(metilsulfonil)etil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]propano-2-sulfonamida - sal de potasio



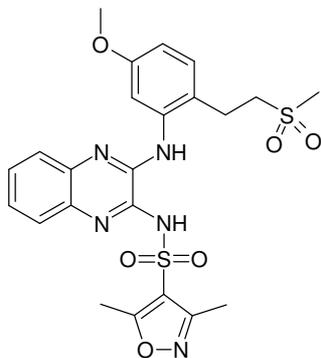
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **52** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)propano-2-sulfonamida (200 mg; 0,7 mmol; 1 eq) y 5-metoxi-2-[2-(metilsulfonyl)etil]anilina (176,5 mg; 0,77 mmol; 1,1 eq, desalificada) en EtOH (4 ml) y AcOH (126 μ l; 2,1 mmol; 3 eq) a 70 °C durante 45 h para obtener 62 mg (19 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (56,7 mg; 0,12 mmol; 1 eq) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (233,6 μ l; 0,5 M; 0,12 mmol; 1 eq) en agua (4 ml) permite obtener 59 mg (98 %) del compuesto del título como un polvo blanquecino. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,11 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,26-7,13 (m, 3H), 6,61 (dd, $J = 2,7; 8,3$ Hz, 1H), 4,06 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,47-3,33 (m, 2H), 3,15-3,03 (m, 5H), 1,23 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). HPLC (máx. absor.) 99,4 %; tR: 3,92 min. UPLC/EM: (ES+) 479,4; (ES-) 477,4.

Ejemplo 53: N-[3-({5-metoxi-2-[2-(metilsulfonyl)etil]fenil}amino)quinoxalin-2-il]propano-1-sulfonamida



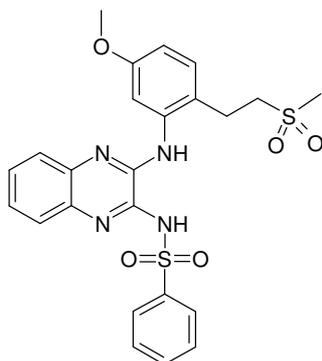
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **53** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (200 mg; 0,7 mmol; 1 eq) y 2-(2-metanosulfonyl-etil)-5-metoxi-fenilamina (192,6 mg; 0,84 mmol; 1,2 eq, desalificada) en EtOH (1 ml) y AcOH (650 μ l) a 160 °C durante 15 min en el microondas para obtener 51 mg (15 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 12,19 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,89-7,80 (m, 1H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,33-7,24 (m, 3H), 6,82-6,78 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,50-3,20 (m, 4H), 3,08-2,90 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,01 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). HPLC (máx. absor.) 97 %; tR: 3,84 min. UPLC/EM: (ES+) 479,3; (ES-) 477,3.

25 **Ejemplo 54: N-[3-({5-metoxi-2-[2-(metilsulfonyl)etil]fenil}amino)quinoxalin-2-il]-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida**



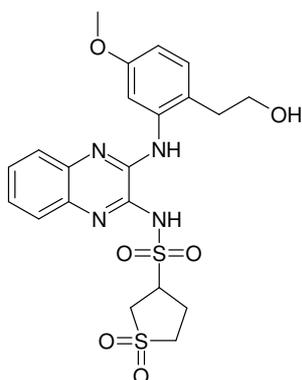
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 54 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida (210 mg; 0,6 mmol; 1 eq) y 2-(2-metanosulfonil-etil)-5-metoxi-fenilamina-HCl (181 mg; 0,7 mmol; 1,1 eq, desalificada) en EtOH (3 ml) y AcOH (112 μ l) a 170 °C durante 15 min en el microondas para obtener 99 mg (30 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 4H), 6,83-6,80 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,34-3,30 (m, 2H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 100 %; tR: 4,01 min. UPLC/EM: (ES+) 532,3; (ES-) 530,4. Análisis de CHN: [C₂₃H₂₅N₅O₆S₂-0,2 H₂O] Corregido: C51,62 %, H4,78 %, N13,09 %; encontrado: C51,21 %, H4,51 %, N12,87 %.

10 **Ejemplo 55: N-[3-({5-metoxi-2-[2-(metilsulfonil)etil]fenil}amino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida**



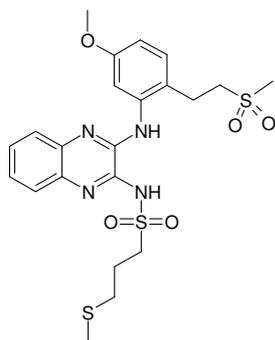
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 55 a partir de N-(3-cloro-2-quinoxalinil)bencenosulfonamida (220 mg; 0,7 mmol; 1 eq) y 2-(2-metanosulfonil-etil)-5-metoxi-fenilamina-HCl (201 mg; 0,76 mmol; 1,1 eq, desalificada) en EtOH (2 ml) y AcOH (124 μ l) a 170 °C durante 16 min en el microondas para obtener 94 mg (27 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,32 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,93 (m, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 3H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 3H), 6,79 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,32 - 3,27 (m, 2H), 2,92 - 2,87 (m, 2H), 2,77 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 4,24 min. UPLC/EM: (ES+) 513,3; (ES-) 511,4.

20 **Ejemplo 56: 1,1-dióxido de N-(3-[[2-(2-hidroxi)etil]-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]tetrahidrotiofeno-3-sulfonamida**



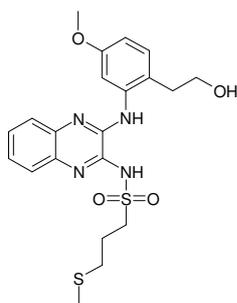
25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 56 a partir de 1,1-dióxido de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)tetrahidrotiofeno-3-sulfonamida (120 mg; 0,33 mmol; 1 eq) y 2-(2-amino-4-metoxi-fenil)-etanol (66,5 mg; 0,4 mmol; 1,2 eq) en EtOH (1 ml) y AcOH (660 μ l; 0,33 mmol; 1 eq) a 160 °C durante 15 min en el microondas para obtener 27 mg (17 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,81 (da, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,39-7,28 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 4,50 (sa, 1H), 4,35 (q, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,69 (dd, *J* = 13,9, 9,1 Hz, 1H), 3,50-3,32 (m, 2H), 3,30-3,17 (m, 1H), 2,63 (ta, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,64-2,40 (m, 2H), 1,70 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 96 %; tR: 3,57 min. UPLC/EM: (ES+) 493,3; (ES-) 491,4.

35 **Ejemplo 57: N-[3-({5-metoxi-2-[2-(metilsulfonil)etil]fenil}amino)quinoxalin-2-il]-3-(metiltio)propano-1-sulfonamida**



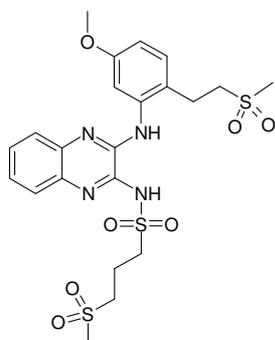
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **57** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-(metiltio)propano-1-sulfonamida (332 mg; 1 mmol; 1 eq) y 2-(2-metanosulfonil-etil)-5-metoxi-fenilamina·HCl (319 mg; 1,2 mmol; 1,2 eq, desalificada) en EtOH (1,5 ml) y AcOH (1 ml) a 160 °C durante 15 min en el microondas para obtener 89 mg (17 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,22 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,90-7,81 (m, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 3H), 6,81 (dd, J = 2,1, 8,7 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,42-3,34 (m, 4H), 3,04-2,93 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,63 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,14-2,02 (m, 2H), 2,04 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 98 %; tR: 4,08 min. UPLC/EM: (ES+) 525,3; (ES-) 523,4. Análisis de CHN: [C₂₂H₂₈N₄O₅S₃]
10 Corregido: C50,36 %; H5,38 %; N10,68 %; encontrado: C50,20 %; H5,24 %; N10,58 %.

Ejemplo 58: N-(3-([2-(2-hidroxi-etil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)-3-(metiltio)propano-1-sulfonamida



15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **58** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-(metiltio)propano-1-sulfonamida (331,8 mg; 1 mmol; 1 eq) y 2-(2-amino-4-metoxi-fenil)-etanol (200,6 mg; 1,2 mmol; 1,2 eq) en EtOH (1,5 ml) y AcOH (1 ml) a 160 °C durante 15 min en el microondas para obtener 31 mg (7 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,26 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,95-7,80 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,35-7,24 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74-3,62 (m, 2H), 3,39-3,28 (m, 2H), 2,73 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,18-2,04 (m, 2H), 2,05 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 97,4 %; tR: 4,14 min. UPLC/EM: (ES+) 463,3; (ES-) 461,3.

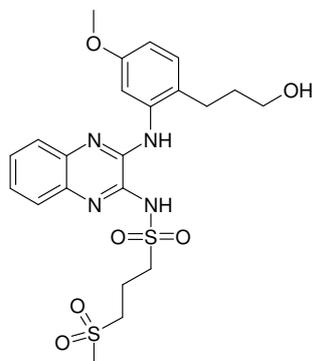
25 **Ejemplo 59: N-[3-([5-metoxi-2-[2-(metilsulfonil)etil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]-3-(metilsulfonil)propano-1-sulfonamida**



30 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **59** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-(metiltio)propano-1-sulfonamida (331,8 mg; 1 mmol; 1 eq) y 2-(2-metanosulfonil-etil)-5-metoxi-fenilamina·HCl (319 mg; 1,2 mmol; 1,2 eq, desalificada) en EtOH (1,5 ml) y AcOH (1 ml) a 160 °C durante 15 min en el microondas

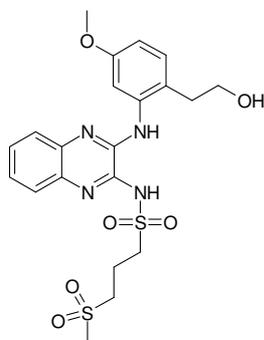
para obtener 155 mg (28 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,28 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,86 (sa, 1H), 7,55 (sa, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,34-7,26 (m, 3H), 6,81 (dd, *J* = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,50-3,25 (m, 6H), 3,05-2,94 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,27 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 98 %; tR: 3,30 min. UPLC/EM: (ES+) 557,4; (ES-) 555,4.

5 **Ejemplo 60: N-(3-[[2-(3-hidroxipropil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)-3-(metilsulfonil)propano-1-sulfonamida**



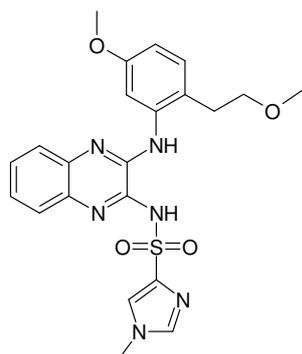
10 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 60 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-(metilsulfonil)propano-1-sulfonamida (363,8 mg; 1 mmol; 1 eq) y 3-(2-amino-4-metoxi-fenil)-propan-1-ol (217,5 mg; 1,2 mmol; 1,2 eq) en EtOH (1,5 ml) y AcOH (1 ml) a 160 °C durante 15 min en el microondas para obtener 140 mg (28 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,32 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,03 (sa, 1H), 7,89 (da, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,39-7,28 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 4,55 (sa, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,52-3,23 (m, 6H), 2,99 (s, 3H), 2,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,32-2,17 (m, 2H), 1,72 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,38 min. UPLC/EM: (ES+) 509,4; (ES-) 507,5.

20 **Ejemplo 61: N-(3-[[2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)-3-(metilsulfonil)propano-1-sulfonamida**



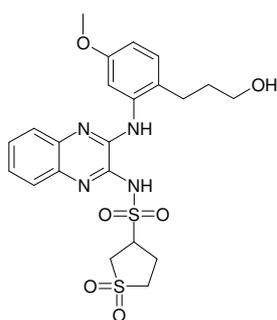
25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 61 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-(metilsulfonil)propano-1-sulfonamida (210 mg; 0,58 mmol; 1 eq) y 2-(2-amino-4-metoxi-fenil)-etanol (106,2 mg; 0,63 mmol; 1,1 eq) en EtOH (3 ml) y AcOH (0,1 ml) a 170 °C durante 15 min en el microondas para obtener 71 mg (25 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,30 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,87-7,84 (m, 2H), 7,46 (dd, *J* = 4,9, 1,2 Hz, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,72-6,69 (m, 1H), 5,18-5,12 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,72-3,68 (m, 2H), 3,45-3,38 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,78-2,68 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,49 min. UPLC/EM (ES+) 495,4; (ES-) 493,5.

30 **Ejemplo 62: N-(3-[[5-metoxi-2-(2-metoxietil)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida**



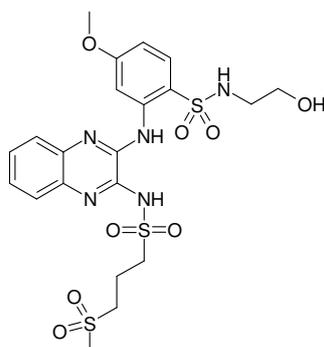
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **62** a partir de (3-cloroquinoxalin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfónico (2 g; 6,2 mmol; 1 eq) y 5-metoxi-2-(2-metoxi-etil)-fenilamina (1,2 g; 6,8 mmol; 1,1 eq) en *i*PrOH (30 ml) a 160 °C durante 20 min en el microondas para obtener 1,7 g (58 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,75 (sa, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,10-7,88 (m, 2H), 7,85-7,70 (m, 2H), 7,60-7,28 (m, 3H), 7,30-7,10 (m, 1H), 6,80-6,65 (m, 1H), 3,85-3,65 (m, 6H), 3,58-3,47 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,83-2,68 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 98 %; tR: 4,52 min. UPLC/EM (ES+) 469,2; (ES-) 467,3. Análisis de CHN: [C₂₂H₂₄N₆O₄S-0,02 C₄H₁₀O-0,15 H₂O] Corregido: C56,10 %, H5,22 %, N17,78 %; encontrado: C56,06 %, H5,16 %, N17,82 %.

Ejemplo 63: 1,1-dióxido de N-(3-[[2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)tetrahidrotiofeno-3-sulfonamida



15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **63** a partir de 1,1-dióxido de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)tetrahidrotiofeno-3-sulfonamida (300 mg; 0,83 mmol; 1 eq) y 3-(2-amino-4-metoxi-fenil)-propan-1-ol (157,8 mg; 0,87 mmol; 1,05 eq) en EtOH (2 ml) a 160 °C durante 15 min en el microondas para obtener 129 mg (31 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,90-7,77 (m, 2H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,39-7,27 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 4,53 (sa, 1H), 4,43-4,28 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,69 (dd, *J* = 13,9, 9,1 Hz, 1H), 3,49-3,15 (m, 5H), 2,68-2,39 (m, 4H), 1,70 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 97 %; tR: 3,25 min. UPLC/EM (ES+) 507,2; (ES-) 505,3. Análisis de CHN: [C₂₂H₂₆N₄O₆S₂·0,15H₂O] Corregido: C51,88; H5,20; N11,00; encontrado C51,53; H5,10; N10,91.

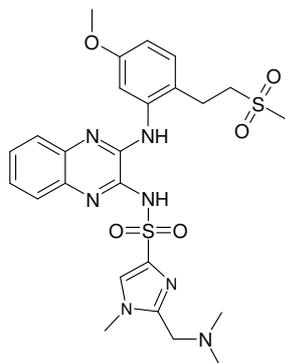
25 **Ejemplo 64: N-(2-hidroxi-etil)-4-metoxi-2-[[3-[[3-(metilsulfonil)propil]sulfonil]amino]quinoxalin-2-il]-amino]bencenosulfonamida**



30

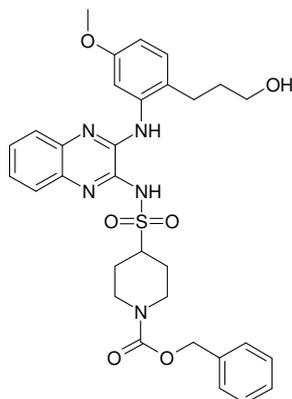
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 64 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-(metilsulfonil)propano-1-sulfonamida (250 mg; 0,7 mmol; 1 eq) y 2-amino-N-(2-hidroxi-etil)-4-metoxibencenosulfonamida (186 mg; 0,76 mmol; 1,1 eq) en EtOH (3 ml) y AcOH (0,1 ml) a 170 °C durante 3 h en el microondas para obtener 34 mg (9 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo claro. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,47 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 7,92 (sa, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69-7,58 (m, 2H), 7,39 (sa, 2H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,42-3,25 (m, 6H), 2,99 (s, 3H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 98 %; tR: 3,70 min. UPLC/EM (ES+) 574,3; (ES-) 572,4.

10 **Ejemplo 65: 2-[(dimetilamino)metil]-N-[3-({5-metoxi-2-[2-(metilsulfonil)etil]fenil}amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida**



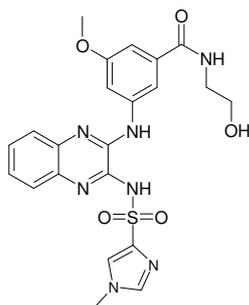
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 65 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-2-[(dimetilamino)metil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (50 mg; 0,13 mmol; 1 eq) y 2-(2-metanosulfonil-etil)-5-metoxifenilamina-HCl (52,3 mg; 0,2 mmol; 1,5 eq, desalificada) en EtOH (1 ml) a 165 °C durante 2 h en el microondas para obtener 10 mg (13 %) del compuesto del título como un polvo de color beis. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,50 (sa, 1H), 8,98-8,89 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,63-7,23 (m, 6H), 6,75 (s, 1H), 3,77 (s, 6H), 3,71 (s, 3H), 3,20-2,70 (m, 7H), 2,30-2,13 (m, 5H). HPLC (máx. absor.) 95 %; tR: 3,01 min. UPLC/EM (ES+) 574,4.

20 **Ejemplo 66: 4-[[3-[[2-(3-hidroxi-propil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]piperidin-1-carboxilato de bencilo**



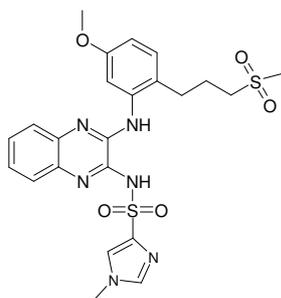
25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento H, se obtiene el ejemplo 66 a partir de 4-[[3-((3-cloroquinoxalin-2-il)amino)sulfonil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (300 mg; 0,65 mmol; 1 eq) y 3-(2-amino-4-metoxi-fenil)-propan-1-ol (123,8 mg; 0,68 mmol; 1,05 eq) en EtOH (2 ml) a 160 °C durante 15 min en el microondas para obtener 245 mg (62 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,29 (sa, 1H), 8,92 (sa, 1H), 8,27 (sa, 1H), 7,70 (sa, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 7H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,63 (da, J = 7,3 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,48 (sa, 1H), 4,13 (da, J = 12,6 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,42-3,40 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,62 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,76-1,56 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 97 %; tR: 5,32 min. CL/EM: (ES+) 606,1; (ES-) 604,2.

35 **Ejemplo 67: N-(2-hidroxi-etil)-3-metoxi-5-[[3-[[1-metil-1H-imidazol-4-il]sulfonil]amino]quinoxalin-2-il]amino]benzamida**



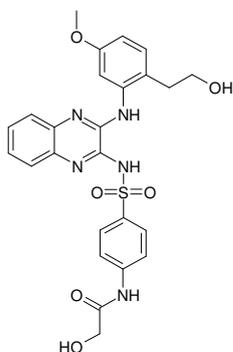
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **67** a partir de (3-cloroquinoxalin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfónico (400 mg; 1,24 mmol; 1 eq) y 3-amino-N-(2-hidroxi-etil)-5-metoxibenzamida (272,7 mg; 1,3 mmol; 1,05 eq) en iPrOH (3 ml) a 170 °C durante 20 min en el microondas para obtener 102 mg (17 %) del compuesto del título como una espuma de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,74 (m, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,40 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,98 (sa, 1H), 7,90 (sa, 2H), 7,80 - 7,77 (m, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 7,13 - 7,12 (m, 1H), 7,13 (dd, *J* = 2,1, 1,3 Hz, 1H), 4,74 (sa, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,54 - 3,50 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,33 (dd, *J* = 11,9, 5,7 Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 100 %; tR: 2,78 min. UPLC/EM (ES+) 498,3; (ES-) 496,3.

Ejemplo 68: N-[3-((5-metoxi-2-[3-(metilsulfonil)propil]fenil)amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida



15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **68** a partir de (3-cloroquinoxalin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfónico (400 mg; 1,2 mmol; 1 eq) y 5-metoxi-2-[3-(metilsulfonil)propil]anilina (481 mg; 2 mmol; 1,6 eq) en EtOH (8 ml) y AcOH (3,7 mg; 0,06 mmol; 0,05 eq) a 170 °C durante 20 min en el microondas para obtener 350 mg (53 %) del compuesto del título como un polvo de color beis. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,90-8,88 (m, 1H), 8,03-7,79 (m, 4H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,72-6,69 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,66 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 1,94-1,90 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 96 %; tR: 3,60 min. UPLC/EM (ES+) 531,3; (ES-) 529,4.

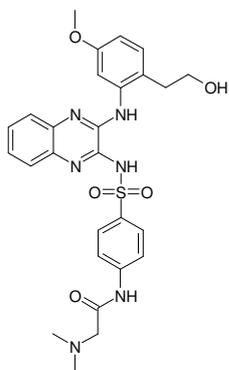
25 **Ejemplo 69: 2-hidroxi-N-(4-[[3-[[2-(2-hidroxi-etil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]fenil)acetamida**



30 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **69** a partir de acetato de 2-[[4-[[3-cloroquinoxalin-2-il]amino]sulfonil]fenil]amino]-2-oxoetil (300 mg; 0,69 mmol; 1 eq) y 2-(2-amino-4-metoxi-fenil)-etanol (121 mg; 0,72 mmol; 1,05 eq) en EtOH (2 ml) a 160 °C durante 15 min en el microondas para obtener 45 mg (12 %)

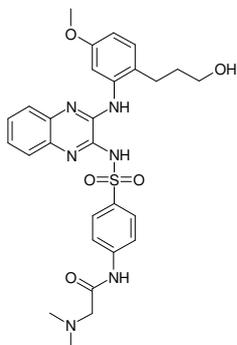
del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,29 (sa, 1H), 10,05 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,89 (m, 4H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 9,0 Hz, 1H), 5,69 (sa, 1H), 4,93 (sa, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,56 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 6,0 Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 99,5 %; tR: 3,43 min. UPLC/EM (ES+) 524,3; (ES-) 522,4.

5 **Ejemplo 70: 2-dimetilamino-N-(4-[[[3-[[2-(2-hidroxi-etil)-5-metoxifenil]amino}quinoxalin-2-il]]sulfamoil}fenil)-acetamida - sal de HCl**



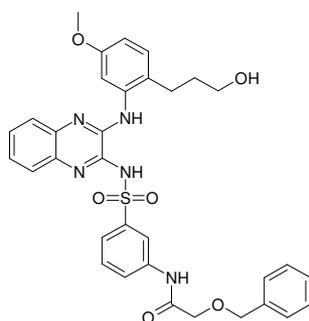
10 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 70 a partir de 2-dimetilamino-N-(4-[[[3-cloroquinoxalin-2-il]]sulfamoil}fenil)-acetamida (215 mg; 0,51 mmol; 1 eq) y 2-(2-amino-4-metoxi-fenil)-etanol (94,2 mg; 0,56 mmol; 1,1 eq) en iPrOH (3 ml) a 170 °C durante 20 min en el microondas para obtener, tras la purificación mediante HPLC preparativa, el compuesto del título como una sal de TFA. La sal de TFA se trata con una solución de HCl 1 N y, a continuación, se liofiliza para obtener 25 mg (8 %) del compuesto del título como un polvo de color naranja. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,35 (sa, 1H), 11,22 (s, 1H), 9,96 (sa, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,85 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,92 (m, 2H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,13 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 6,0 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,56 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,86 (d, J = 3,0 Hz, 6H), 2,59 (t, J = 6,0 Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 98 %; tR: 3,30 min. UPLC/EM (ES+) 551,3; (ES-) 549,4.

20 **Ejemplo 71: 2-dimetilamino-N-(4-[[[3-[[2-(3-hidroxi-propil)-5-metoxifenil]amino}quinoxalin-2-il]]sulfamoil}fenil)-acetamida - sal de HCl**



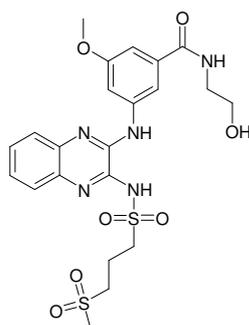
25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 71 a partir de 2-dimetilamino-N-(4-[[[3-cloroquinoxalin-2-il]]sulfamoil}fenil)-acetamida (200 mg; 0,48 mmol; 1 eq) y 3-(2-amino-4-metoxi-fenil)-propan-1-ol (95 mg; 0,52 mmol; 1,1 eq) en iPrOH (2 ml) a 170 °C durante 15 min en el microondas para obtener, tras la purificación mediante HPLC preparativa, el compuesto del título como una sal de TFA. La sal de TFA se trata con una solución de HCl 1 N y, a continuación, se liofiliza para obtener 37 mg (13 %) del compuesto del título como un polvo de color naranja. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,42 (sa, 1H), 11,19 (s, 1H), 9,93 (sa, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,94 (sa, 1H), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,64 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,18 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,25 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,15 (s, 1H), 2,87 (d, J = 3,0 Hz, 6H), 1,54 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,52 min. UPLC/EM (ES+) 565,3; (ES-) 563,4.

35 **Ejemplo 72: 2-(benciloxi)-N-(3-[[[3-[[2-(3-hidroxi-propil)-5-metoxifenil]amino}quinoxalin-2-il]amino]-sulfonil}fenil)acetamida**



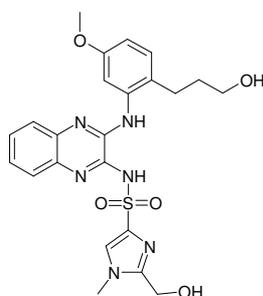
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 72 a partir de 2-(benciloxi)-N-(3-[[3-(cloroquinoxalin-2-il)amino]sulfonyl]fenil)acetamida (345 mg; 0,7 mmol; 1 eq) y 3-(2-amino-4-metoxi-fenil)-propan-1-ol (136 mg; 0,75 mmol; 1,05 eq) en iPrOH (9 ml) a 170 °C durante 20 min en el microondas para obtener 100 mg (22 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,56 (sa, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,0-7,92 (m, 1H), 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,6-7,50 (m, 2H), 7,45-7,27 (m, 7H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,42-3,27 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H), 1,59-1,46 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 98 %; tR: 4,98 min. UPLC/EM (ES+) 628,3; (ES-) 626,4.

Ejemplo 73: N-(2-hidroxietil)-3-metoxi-5-[[3-((3-(metilsulfonyl)propil)sulfonyl)amino)quinoxalin-2-il]-amino]benzamida



15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 73 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3-(metilsulfonyl)propano-1-sulfonamida (400 mg; 1,1 mmol; 1 eq) y 3-amino-N-(2-hidroxietil)-5-metoxibenzamida (242,7 mg; 1,15 mmol; 1,05 eq) en iPrOH (9 ml) a 170 °C durante 20 min en el microondas para obtener 30 mg (5 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,25 (sa, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,38 (tr, J = 5,7 Hz, 1H), 8,12-8,03 (m, 1H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,92-7,84 (m, 1H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,43-7,30 (m, 2H), 7,13 (sa, 1H), 4,8-4,71 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,58-3,45 (m, 4H), 3,40-3,31 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 100 %; tR: 2,83 min. UPLC/EM (ES+) 538,2; (ES-) 536,3.

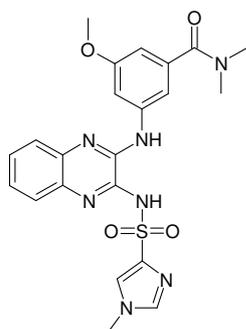
25 **Ejemplo 74: 2-(hidroximetil)-N-(3-[[2-(3-hidroxi)propil]-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida - sal tetrabutilamonio**



30 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 74 a partir de 2-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (125 mg; 0,27 mmol; 1 eq) y 3-(2-amino-4-metoxi-fenil)-propan-1-ol (72,6 mg; 0,4 mmol; 1,5 eq) en EtOH (1 ml) y AcOH (0,1 ml) a 160 °C durante 20 min en el microondas para obtener una mezcla del compuesto del título y el correspondiente alcohol protegido. A una

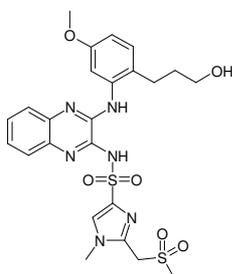
suspensión de la mezcla en THF se añade TBAF (500 μ l; 1 M) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h para obtener, tras la purificación mediante HPLC preparativa, 10 mg (8 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,15 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,44 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,05-3,01 (m, 8H), 2,75-2,70 (m, 2H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,40-1,23 (m, 16H), 0,81 (t, $J = 9,0$ Hz, 12H). HPLC (máx. absor.) 97 %; tR: 3,73 min. UPLC/EM (ES+) 499,3.

Ejemplo 75: 3-metoxi-N,N-dimetil-5-[(3-[[[1-metil-1H-imidazol-4-il]sulfonil]amino]quinoxalin-2-il)-amino]benzamida



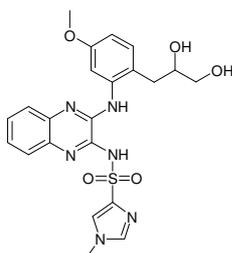
Seguendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 75 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (300 mg; 0,93 mmol; 1 eq) y 3-amino-5-metoxi-N,N-dimetilbenzamida (198 mg; 1 mmol; 1,1 eq) en iPrOH (3 ml) a 160 $^{\circ}\text{C}$ durante 20 min en el microondas para obtener 220 mg (49 %) del compuesto del título como un polvo de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 9,10-9,05 (m, 1H), 7,98-7,91 (m, 2H), 7,80-7,77 (m, 2H), 7,65-7,50 (m, 2H), 7,52-7,39 (m, 2H), 6,66 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 92 %; tR: 3,18 min. UPLC/EM (ES+) 482,2; (ES-) 480,3.

Ejemplo 76: N-(3-[[2-(3-hidroxi-propil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)-1-metil-2-[(metilsulfonil)metil]-1H-imidazol-4-sulfonamida



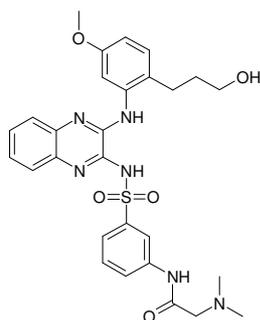
Seguendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 76 a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-2-[(metilsulfonil)metil]-1H-imidazol-4-sulfonamida (200 mg; 0,5 mmol; 1 eq) y 3-(2-amino-4-metoxi-fenil)-propan-1-ol (104,6 mg; 0,6 mmol; 1,2 eq) en EtOH (2 ml) y AcOH (0,1 ml) a 160 $^{\circ}\text{C}$ durante 15 min en el microondas para obtener 50 mg (19 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 12,75-12,70 (m, 1H), 8,85-8,80 (m, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,53-7,37 (m, 3H), 7,15 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,42 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,77 (s, 6H), 2,99 (s, 3H), 2,58 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 1,66 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,65 min. UPLC/EM (ES+) 561,2; (ES-) 559,3.

Ejemplo 77: N-(3-[[2-[(2R,2S)-2,3-dihidroxi-propil]-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida



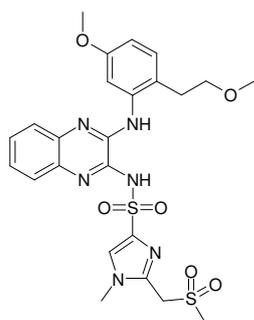
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 77 a partir de (3-cloroquinoxalin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfónico (323,8 mg; 1 mmol; 1 eq) y 2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-5-metoxifenilamina (284,8 mg; 1,2 mmol; 1,2 eq) en iPrOH (1,5 ml) a 160 °C durante 15 min en el microondas. La mezcla de reacción se diluye con EtOH (10 ml) y AcOH (0,2 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 16 h para obtener 72 mg (15 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,66 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,85-7,76 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,37-3,22 (m, 2H), 2,7 (dd, *J* = 14,1, 3,6 Hz, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 97 %; tR: 3,00 min. UPLC/EM (ES+) 485,2; (ES-) 483,2.

10 **Ejemplo 78: 2-dimetilamino-N-(3-[[[3-[[2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il]]sulfamoil]fenil)-acetamida**



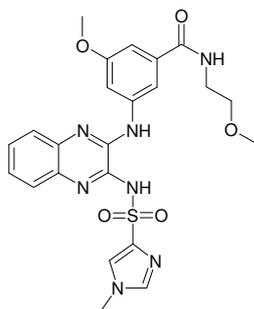
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo 78 a partir de 2-dimetilamino-N-(3-[[[3-cloroquinoxalin-2-il]]sulfamoil]fenil)-acetamida (462 mg; 1,1 mmol; 1 eq) y 3-(2-amino-4-metoxi-fenil)-propan-1-ol (219,4 mg; 1,2 mmol; 1,1 eq) en iPrOH (12 ml) a 170 °C durante 60 min en el microondas para obtener 62 mg (10 %) del compuesto del título como una espuma de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,55 (sa, 1H), 10,00-9,64 (m, 1H), 9,16-9,02 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,45-7,32 (m, 3H), 7,20-7,14 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 4,44-4,42 (m, 1H), 4,01-3,90 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,53-3,45 (m, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,70-2,60 (m, 2H), 1,85-1,70 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 100 %; tR: 3,61 min. UPLC/EM (ES+) 565,3; (ES-) 563,4.

25 **Ejemplo 79: N-(3-[[[5-metoxi-2-(2-metoxietil)fenil]amino]quinoxalin-2-il]-1-metil-2-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-imidazol-4-sulfonamida**



30 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo X a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-2-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-imidazol-4-sulfonamida (200 mg; 0,5 mmol; 1 eq) y 5-metoxi-2-(2-metoxietil)anilina (104,6 mg; 0,58 mmol; 1,2 eq) en EtOH (3 ml) y AcOH (50 μl) a 160 °C durante 20 min en el microondas para obtener 100 mg (37 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 12,64 (s, 1H), 9,45-9,41 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,86-7,76 (m, 2H), 7,48-7,36 (m, 3H), 7,19 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,51 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,75 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 90 %; tR: 4,44 min. UPLC/EM (ES+) 561,2; (ES-) 559,2.

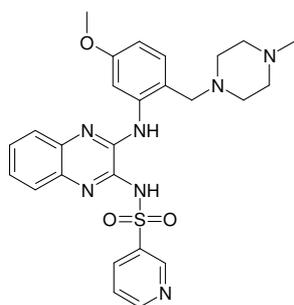
40 **Ejemplo 80: 3-metoxi-N-(2-metoxietil)-5-[[[3-[[[1-metil-1*H*-imidazol-4-il]sulfonil]amino]quinoxalin-2-il]amino]benzamida**



5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento I, se obtiene el ejemplo **80** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida (240 mg; 0,74 mmol; 1 eq) y 3-amino-5-metoxi-N-(2-metoxietil)benzamida (220 mg; 0,89 mmol; 1,2 eq) en EtOH (1 ml) a 160 °C durante 20 min en el microondas para obtener 130 mg (34 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,65 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,60-8,40 (m, 1H), 8,07-7,92 (m, 5H), 7,65-7,50 (m, 1H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,60-3,10 (m, 7H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,77 min. UPLC/EM (ES+) 512,2; (ES-) 510,2.

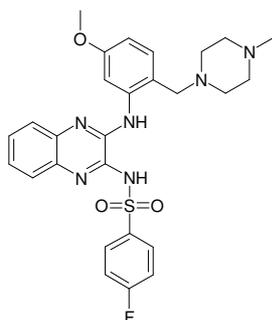
10 **Procedimiento J**

Ejemplo 81: N-[3-((5-metoxi-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil)amino)quinoxalin-2-il]piridin-3-sulfonamida - sal de diHCl



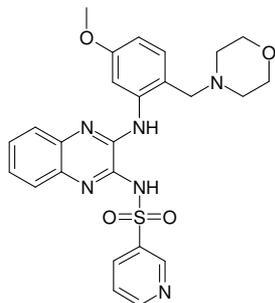
15 Se recogen N-(3-cloroquinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida (500 mg; 1,6 mmol; 1 eq) y 5-metoxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina (403,5 mg; 1,7 mmol; 1,1 eq) en EtOH seco (7,5 ml) y la suspensión se calienta hasta 50 °C durante 5 días en agitación. La reacción quinasa se detiene mediante la evaporación de EtOH. El residuo sólido se recoge en DMF (4 ml) y se purifica mediante HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto del título como una sal de diTFA (polvo amarillo brillante). El producto se recoge en HCl en MeOH (2,5 ml; 1,25 M; 3,1 mmol; 2 eq) y se añade dietiléter a la solución. Después de 1 h a 4 °C, el precipitado formado se filtra y se lava con dietiléter y, a continuación, se seca durante 2 días a 40 °C al vacío, obteniéndose 278 mg (30 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,42 (sa, 1H), 10,50-0,95 (m, 2H), 9,25 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,83 (dd, *J* = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 8,47 (dt, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 8,39-8,10 (m, 1H), 8,05-7,86 (m, 1H), 7,65 (dd, *J* = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 7,60-7,48 (m, 1H), 7,47-7,18 (m, 4H), 6,80-6,60 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76-2,65 (m, 13H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,13 min. CL/EM: (ES+): 520,4; (ES-): 518,2. Análisis de CHN: [C₂₆H₂₉N₇O₃S·3,0 HCl·2,5 H₂O] Calculado: C46,33 %, H5,53 %, N14,55 %; encontrado: C46,44 %, H5,37 %, N14,50 %.

30 **Ejemplo 82: 4-fluoro-N-[3-((5-metoxi-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil)amino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida - sal de diHCl**



5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **J**, se obtiene el ejemplo **82** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-fluorobenzenosulfonamida (300 mg; 0,9 mmol; 1 eq) y 5-metoxi-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenilamina (229,9 mg; 0,98 mmol; 1,1 eq) en EtOH (7,5 ml) para obtener el compuesto del título como una sal de diTFA. El tratamiento con HCl en MeOH (4,3 ml; 1,25 M; 5,3 mmol; 6 eq) permite obtener 184 mg (34 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,43 (sa, 1H), 11,17 (sa, 1H), 10,16 (sa, 1H), 8,37-8,32 (m, 2H), 8,14-8,12 (m, 1H), 7,67-7,49 (m, 7H), 6,91-6,89 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,94-3,85 (m, 2H), 3,60-3,56 (m, 2H), 3,40-3 (m, 4H), 2,95-2,70 (m, 2H), 2,88 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,73 min. CL/EM: (ES+): 537,2; (ES-): 535,3. Análisis de CHN: [C₂₇H₂₉N₆O₃SF-2,4 HCl-1,3 H₂O] Calculado: C50,08 %, H5,29 %, N12,98 %; encontrado: C49,95 %, H5,12 %, N12,89 %.

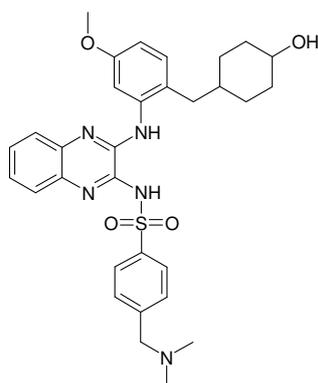
10 **Ejemplo 83: N-(3-([5-metoxi-2-(morfolin-4-ilmetil)fenil]amino)quinoxalin-2-il)piridina-3-sulfonamida - sal de HCl**



15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **J**, se obtiene el ejemplo **83** a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)piridina-3-sulfonamida (300 mg; 0,9 mmol; 1 eq) y 5-metoxi-2-morfolin-4-ilmetil-fenilamina (270,3 mg; 1,22 mmol; 1,3 eq) en EtOH (6 ml) para obtener el compuesto del título como una sal de TFA. El tratamiento con HCl en MeOH (243 μl; 1,25 M; 0,3 mmol; 1,2 eq) permite obtener 46 mg (29 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,50 (sa, 1H), 9,60-8,90 (m, 2H), 8,80 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,00-7,80 (m, 1H), 7,70-6,80 (m, 7H), 4,40-2,80 (m, 14H). HPLC (máx. absor.) 98 %; tR: 2,58 min. CL/EM: (ES+): 507,3; (ES-): 505,3.

Procedimiento K

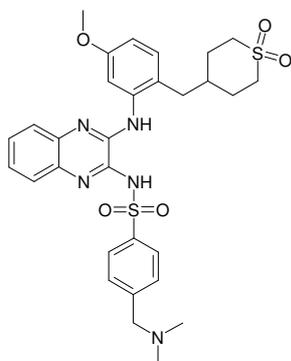
25 **Ejemplo 84: 4-([3-([2-([4-hidroxiciclohexil)metil]-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida - sal de HCl**



30 Se recoge 4-([3-([2-([4-hidroxiciclohexil)metil]-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]amino)sulfonil)-N,N-dimetilbenzamidina (228 mg; 0,39 mmol; 1 eq) en THF (5 ml) a 0 °C y, a continuación, se añade gota a gota hidruro de aluminio y litio (774 μl; 1 M; 0,77 mmol; 2 eq). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1 h. La reacción se detiene secuencialmente con agua (30 μl), NaOH 1 N (30 μl) y después con agua (90 μl). La suspensión se filtra a través de un lecho de celite. El celite se lava con THF/MeOH [1/1] y el filtrado se concentra hasta sequedad a presión reducida. El residuo se recoge en agua (3 ml) y la solución resultante se neutraliza mediante la adición de HCl 0,1 N. Después de una noche a 4 °C, el precipitado se filtra y, a continuación, se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente DCM/MeOH [8,5/1,5]) para obtener 147 mg (65,5 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (147 mg; 0,25 mmol; 1 eq) con HCl en dietiléter (248,3 μl; 1 M; 0,25 mmol; 1 eq) en DCM (5 ml) permite obtener 154,5 mg (75 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,30 (sa, 1H), 10,16 (sa, 1H), 8,49 (sa, 1H), 8,11 (sa, 1H), 7,93 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,75 (sa, 1H), 7,55 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,18 (sa, 2H), 6,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,56-3,46 (m, 5H),

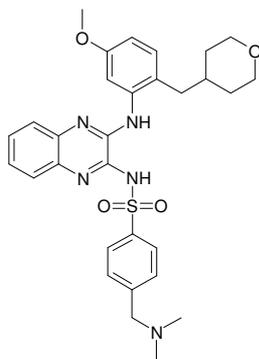
2,28 (s, 6H), 2,14-2,12 (m, 2H), 1,28-0,63 (m, 9H). HPLC (máx. absor.) 98 %; tR: 3,56 min. CL/EM: (ES+): 576,2; (ES-): 574,2. Análisis de CHN: [C₃₁H₃₇N₅O₄S-HCl-0,013 CH₂Cl₂] Corregido: C59,00 %, H6,39 %, N11,09 %; encontrado: C59,11 %, H5,99 %, N10,72 %.

5 **Ejemplo 85:** 4-[(dimetilamino)metil]-N-[3-({2-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida - sal de HCl



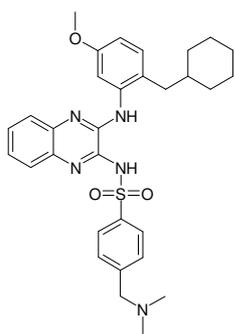
10 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento K, se obtiene el ejemplo 85 a partir de 4-{{3-{{2-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]-5-metoxifenil}amino)quinoxalin-2-il}amino)sulfonyl)-N,N-dimetilbenzamida (190 mg; 0,3 mmol; 1 eq) en THF (5 ml) a -15 °C seguido por la adición de hidruro de aluminio y litio (609 µl; 1 M; 0,61 mmol; 2 eq) durante 5 min para obtener, tras la HPLC preparativa, 82 mg (43 %) del compuesto del título como una sal de TFA. El tratamiento de la sal de TFA (81,9 mg; 0,13 mmol; 1 eq) con HCl en dietiléter (148 µl; 1 M; 0,15 mmol; 1,1 eq) en DCM (3,5 ml) permite obtener 83 mg (99 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,52 (sa, 1H), 10,09 (sa, 1H), 8,69 (sa, 1H), 8,27 (sa, 1H), 8,18 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,95 (sa, 1H), 7,72 (sa, 2H), 7,54 (sa, 1H), 7,35 (sa, 2H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,65-6,63 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,92 (sa, 4H), 2,72 (s, 6H), 2,43 (sa, 2H), 1,77 (sa, 3H), 1,53 (sa, 2H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,38 min. CL/EM: (ES+): 610,1; (ES-): 608,1.

20 **Ejemplo 86:** 4-[(dimetilamino)metil]-N-[3-{{5-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil}fenil}amino]quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida - sal de HCl



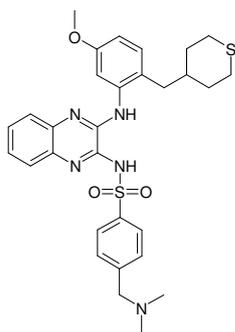
25 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento K, se obtiene el ejemplo 86 a partir de 4-{{3-{{5-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil}fenil}amino]quinoxalin-2-il}amino)sulfonyl)-N,N-dimetilbenzamida (220 mg; 0,38 mmol; 1 eq) en THF (50 ml) a 0 °C seguido por la adición de hidruro de aluminio y litio (0,57 ml; 1 M; 0,57 mmol; 1,5 eq) durante 25 min. Tras la filtración a través de celite y la evaporación de los solventes, se recoge el residuo en DCM y se añade HCl 1 N (15 ml). El filtrado formado se filtra y se seca al vacío a 40 °C para obtener 150 mg (66 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,55-12,45 (m, 1H), 10,44-10,42 (m, 1H), 8,74-8,72 (m, 1H), 8,35-8,32 (m, 1H), 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,39-7,38 (m, 2H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74-3,71 (m, 2H), 3,08-3,05 (m, 2H), 2,71 (s, 6H), 2,39-2,37 (m, 2H), 1,59-1,57 (m, 1H), 1,26-1,24 (m, 2H), 1,03-1,01 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 96 %; tR: 3,78 min. CL/EM: (ES-): 560,4; (ES+): 562,5.

35 **Ejemplo 87:** N-[3-{{2-(ciclohexil)metil}-5-metoxifenil}amino]quinoxalin-2-il]-4-[(dimetilamino)metil]bencenosulfonamida - sal de HCl



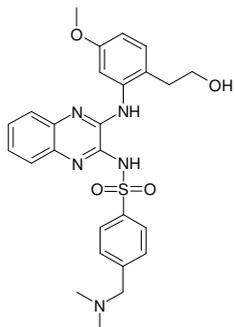
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **K**, se obtiene el ejemplo **87** a partir de 4-[[3-[[2-(ciclohexilmetil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]-N,N-dimetilbenzamida (380 mg; 0,66 mmol; 1 eq) en THF (70 ml) a -15 °C seguido por la adición de hidruro de aluminio y litio (1,32 μ l; 1 M; 1,32 mmol; 2 eq) durante 2 h para obtener, tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente ciclohexano/EtOAc [1/1]), 101 mg (27 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (101 mg; 0,18 mmol; 1 eq) con HCl en MeOH (173,2 μ l; 1,25 M; 0,22 mmol; 1,2 eq) en DCM (1,5 ml) permite obtener 34 mg (34 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN 1 H (DMSO- d_6) δ 12,47 (sa, 1H), 9,98 (sa, 1H), 8,87 (sa, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,67-7,29 (m, 6H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,58-6,56 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,70 (s, 6H), 2,44-2,34 (m, 2H), 1,56-1,40 (m, 6H), 1,05-0,85 (m, 5H). HPLC (máx. absor.) 98 %; tR: 4,52 min. CL/EM: (ES+): 560,1; (ES-): 558,0.

15 **Ejemplo 88: 4-[(dimetilamino)metil]-N-(3-[[5-metoxi-2-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilmetil)fenil]amino]quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida - sal de HCl**



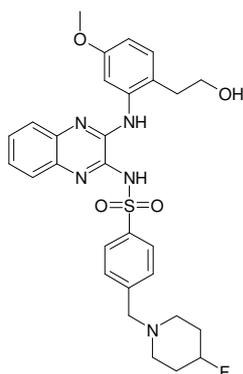
20 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **K**, se obtiene el ejemplo **88** a partir de 4-[[3-[[5-metoxi-2-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilmetil)fenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]-N,N-dimetilbenzamida (200 mg; 0,34 mmol; 1 eq) en THF (5 ml) a -15 °C seguido por la adición de hidruro de aluminio y litio (675,96 μ l; 1 M; 0,68 mmol; 2 eq) a -15 °C durante 5 min y, a continuación, 10 min a temperatura ambiente para obtener, tras la recristalización en EtOH, 45,5 mg (23 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (45,5 mg; 0,079 mmol; 1 eq) con HCl en dietiléter (86 μ l; 1 M; 0,087 mmol; 1,1 eq) en EtOH (3 ml) permite obtener 445 mg (92 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN 1 H (DMSO- d_6) δ 12,52 (sa, 1H), 10,40 (sa, 1H), 8,69 (sa, 1H), 8,30 (sa, 1H), 8,17 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,96 (sa, 1H), 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 4,37 (sa, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,72 (sa, 6H), 2,41-2,35 (m, 6H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,41 (sa, 1H), 1,16-1,08 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 96 %; tR: 4,15 min. CL/EM: (ES+): 578,1; (ES-): 576,1.

30 **Ejemplo 89: 4-[(dimetilamino)metil]-N-(3-[[2-(2-hidroxi-etil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida - sal de HCl**



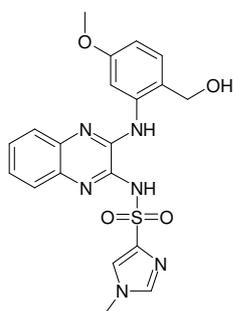
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **K**, se obtiene el ejemplo **89** a partir de 4-[[3-[[2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]-N,N-dimetilbenzamida (160 mg; 0,31 mmol; 1 eq) en THF (20 ml) a 0 °C seguido por la adición de hidruro de aluminio y litio (0,46 ml; 1 M; 0,46 mmol; 1,5 eq) durante 1 h para obtener 80 mg (51 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (80 mg; 0,16 mmol; 1 eq) con una solución de HCl (0,13 ml; 1,25 M; 0,16 mmol; 1 eq) en MeOH (5 ml) permite obtener 61 mg (71 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,54 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,17 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,92-7,72 (m, 4H), 7,46-7,33 (m, 3H), 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 4,95-4,85 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,60-3,55 (m, 2H), 2,71 (s, 6H), 2,65-2,55 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,08 min. CL/EM (ES+) 508,0; (ES-) 506,0.

10 **Ejemplo 90: 4-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]-N-(3-[[2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida - sal de HCl**



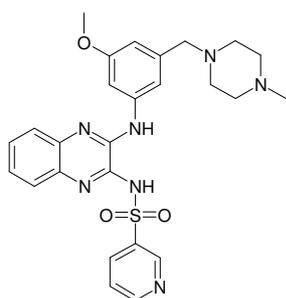
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **K**, se obtiene el ejemplo **90** a partir de 4-[(4-fluoropiperidin-1-il)carbonil]-N-(3-[[2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida (270 mg; 0,47 mmol; 1 eq) en THF (7 ml) a 0 °C seguido por la adición de hidruro de aluminio y litio (0,93 ml; 1 M; 0,93 mmol; 2 eq) durante 1 h para obtener, tras dos purificaciones mediante HPLC preparativa y el tratamiento de la sal de TFA con HCl en Et₂O, 61 mg (23 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,49 (sa, 1H), 10,81 (sa, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,03-7,70 (m, 4H), 7,57-7,47 (m, 1H), 7,43-7,27 (m, 2H), 7,22-7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,0, 2,6 Hz, 1H), 5,15-4,80 (m, 1H), 4,55-4,30 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,65-3,49 (m, 2H), 3,45-2,75 (m, 4H), 2,70-2,45 (m, 2H), 2,35-1,85 (m, 4H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,28 min. CL/EM: (ES+) 566,1; (ES-) 563,9.

25 **Ejemplo 91: N-(3-[[2-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida**



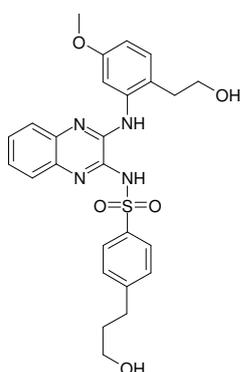
30 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **K**, se obtiene el ejemplo **91** a partir de 4-metoxi-2-[[3-[[1-metil-1H-imidazol-4-il]sulfonil]amino]quinoxalin-2-il]amino]benzoato de metilo (150 mg; 0,32 mmol; 1 eq) en THF (4 ml) a 0 °C seguido por la adición de hidruro de aluminio y litio (0,64 ml; 1 M; 0,64 mmol; 2 eq) durante 1 h para obtener, tras la recrystalización en EtOH y a continuación ACN, 36,7 mg (26 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,70 (sa, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,10-7,70 (m, 3H), 7,65-7,10 (m, 4H), 6,70-6,54 (m, 1H), 5,68-5,45 (m, 1H), 4,65-4,42 (m, 2H), 3,90-3,60 (m, 6H). HPLC (máx. absor.) 94 %; tR: 3,39 min. CL/EM: (ES+): 441,1; (ES-): 439,1.

35 **Ejemplo 92: N-[3-((3-metoxi-5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil)amino)quinoxalin-2-il]piridin-3-sulfonamida**



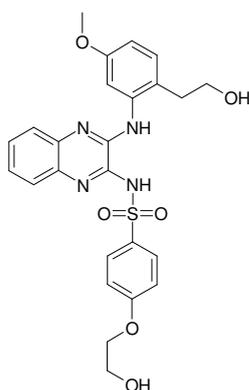
5 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **K**, se obtiene el ejemplo **92** a partir de N-[3-((3-metoxi-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil)amino)quinoxalin-2-il]piridin-3-sulfonamida (180 mg; 0,34 mmol; 1 eq) en THF (200 ml) a 0 °C seguido por la adición de hidruro de aluminio y litio (0,67 ml; 1 M; 0,67 mmol; 2 eq) durante 1 h para obtener 40 mg (16 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,22 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 9,02-8,99 (m, 1H), 8,76 (dd, *J* = 6,0, 1,5 Hz, 1H), 8,55-8,40 (m, 1H), 7,90-7,75 (m, 2H), 7,65-7,50 (m, 2H), 7,54-7,35 (m, 3H), 6,67-6,64 (m, 1H), 4,70-4,05 (m, 4H), 3,75 (s, 5H), 3,40-3,06 (m, 4H), 2,75 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 95,5 %; tR: 2,46 min. CL/EM: (ES+): 520,4; (ES-): 518,3.

10 **Ejemplo 93: N-(3-[[2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)-4-(3-hidroxipropil)benzenosulfonamida - sal de potasio**



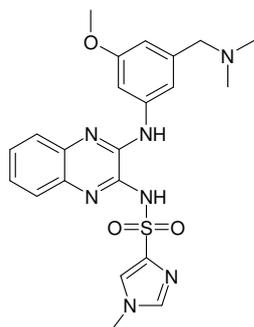
15 Siguiendo el protocolo descrito en el procedimiento **K**, se obtiene el ejemplo **93** a partir de 3-(4-[[3-[[2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonyl]fenil)propanoato de metilo (155 mg; 0,29 mmol; 1 eq) en THF (9 ml) a 0 °C seguido por la adición de hidruro de aluminio y litio (578 μl; 1 M; 0,58 mmol; 2 eq) durante 3 h para obtener 93,5 mg (64 %) del compuesto del título como precursor. El tratamiento del precursor (85,7 mg; 0,17 mmol; 1 eq) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (337 μl; 0,5 M; 0,17 mmol; 1 eq) en agua (3 ml) permite obtener 88,6 mg (96 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,05-7,85 (m, 2H), 7,50-7,00 (m, 7H), 6,65-6,55 (m, 1H), 4,70-4,55 (m, 1H), 4,52-4,40 (m, 1H), 3,85-3,60 (m, 5H), 3,45-3,30 (m, 2H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,68-2,55 (m, 2H), 1,78-1,60 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,84 min. CL/EM: (ES+) 508,9; (ES-) 506,9.

25 **Ejemplo 94: 4-(2-hidroxietoxi)-N-(3-[[2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida - sal de potasio**



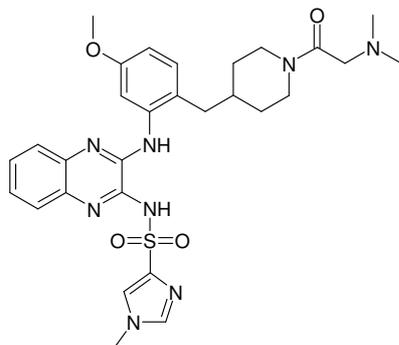
Seguendo el protocolo descrito en el procedimiento **K**, se obtiene el ejemplo **94** a partir de 4-[[3-[[2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]fenoxi]acetato de metilo (111,2 mg; 0,2 mmol; 1 eq) en THF (4 ml) a 0 °C seguido por la adición de hidruro de aluminio y litio (413 μ l; 1 M; 0,4 mmol; 2 eq) durante 3 h para obtener 45,5 mg (43 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (45,5 mg; 0,09 mmol; 1 eq) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (178,2 μ l; 0,5 M; 0,09 mmol; 1 eq) en agua (3 ml) permite obtener 48,8 mg (100 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo claro. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,11 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,45-7,25 (m, 2H), 7,23-7,04 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,53 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 4,85 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,70-4,58 (m, 1H), 4,05-3,92 (m, 2H), 3,85-3,60 (m, 7H), 2,85-2,68 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,64 min. UPLC/EM (ES+): 511,3; (ES-): 509,4.

Ejemplo 95: N-[3-((3-((dimetilamino)metil)-5-metoxifenil)amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida

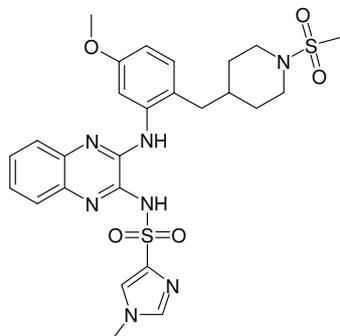


Seguendo el protocolo descrito en el procedimiento **K**, se obtiene el ejemplo **95** a partir de 3-metoxi-N,N-dimetil-5-[[3-[[1-metil-1*H*-imidazol-4-il]sulfonil]amino]quinoxalin-2-il]amino]benzamida (350 mg; 0,73 mmol; 1 eq) en THF (50 ml) a 0 °C seguido por la adición de hidruro de aluminio y litio (1,45 ml; 1 M; 1,45 mmol; 2 eq) durante 4 h para obtener 350 mg (96 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,50 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,97-7,36 (m, 8H), 6,91 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,72 (s, 6H). HPLC (máx. absor.) 96,7 %; tR: 2,70 min. UPLC/EM: (ES+): 468,2; (ES-): 466,3.

Ejemplo 96: N-[3-((2-[[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]metil]-5-metoxifenil)amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida - sal de HCl



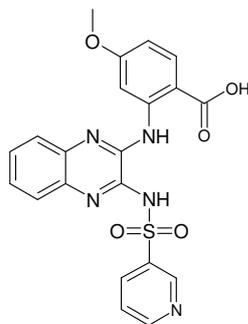
A una suspensión de N-[3-[[5-metoxi-2-(piperidin-4-ilmetil)fenil]amino]quinoxalin-2-il]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida (175 mg; 0,34 mmol; 1 eq), 4-dimetilamino piridina (50,5 mg; 0,41 mmol; 1,2 eq), N, N-dimetilglicina (42,7 mg; 0,41 mmol; 1,2 eq) in DCM (2,5 ml) y DMF (2,5 ml) se añade N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida HCl (72,7 mg; 0,38 mmol; 1,1 eq). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche para obtener una solución de color marrón oscuro. Se concentra hasta sequedad y el residuo se recoge en DCM y el producto se extrae con HCl 5 N (25 ml). La fase ácida se lava 3 veces con DCM y, a continuación, se basifica (pH 14) con NaOH 5 N. El producto se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el solvente se elimina a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante HPLC preparativa, obteniéndose 105,8 mg (44 %) del compuesto del título como una sal de TFA. El tratamiento de la sal de TFA con HCl en dietiléter (165 μ l, 1 M; 0,15 mmol; 1,1 eq) en EtOH (3 ml) permite obtener 98 mg (100 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,76 (sa, 1H), 9,49 (sa, 1H), 8,85 (sa, 1H), 8,31 (sa, 1H), 7,98 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 4,31-4,23 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,58-3,53 (m, 1H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,79 (t, *J* = 5,3 Hz, 6H), 2,54 (sa, 4H), 1,79-1,66 (m, 3H), 1,26-1,16 (m, 1H). HPLC (máx. absor.) 100 %; tR: 3,27 min. CL/EM: (ES+): 593,1; (ES-): 591,1.

Ejemplo 97: N-(3-[(5-metoxi-2-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]metil]fenil)amino]quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida - sal de potasio

5

Se resuspende N-(3-[[5-metoxi-2-(piperidin-4-ilmetil]fenil)amino]quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (120 mg; 0,24 mmol; 1eq) en DCM (3 ml) y la suspensión se enfría a -15 °C. Se añade N,N-diisopropiletamina (141,02 µl; 0,85 mmol; 3,6 eq) seguido por la adición gota a gota de una solución de cloruro de metanosulfonilo (64,04 µl; 0,83 mmol; 3,5 eq) en DCM (1 ml). La conversión no es completa. Se añaden de nuevo N,N-diisopropiletamina (137,1 µl; 0,83 mmol; 3,5 eq) y cloruro de metanosulfonilo (64,04 µl; 0,83 mmol; 3,5 eq) a 0 °C y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se detiene mediante la adición de agua y la fase orgánica se lava dos veces con agua y, a continuación, se seca sobre MgSO₄. El solvente se elimina a presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente ciclohexano/EtOAc [1/1]) para obtener 114,2 mg (82,5 %) del compuesto del título como un precursor. El tratamiento del precursor (114 mg; 0,19 mmol; 1 eq) con una solución acuosa de hidróxido de potasio (389,3 µl; 0,5 M; 0,19 mmol; 1 eq) en agua (10 ml) permite obtener 120 mg (99 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,17 (sa, 1H), 8,62 (sa, 1H), 7,72 (sa, 1H), 7,57 (sa, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,21 (sa, 2H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,57-2,55 (m, 2H), 1,80-1,76 (m, 3H), 1,23-1,19 (m, 3H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 4,08 min. CL/EM: (ES+): 586,1; (ES-): 584,0.

20

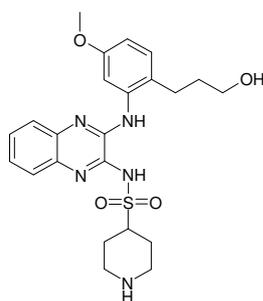
Ejemplo comparativo 98: ácido 4-metoxi-2-((3-[(piridin-3-il)amino]quinoxalin-2-il)amino)benzoico

25

Se recogen metil-4-metoxi-2-((3-[(piridin-3-il)amino]quinoxalin-2-il)amino)benzoato (2 200 mg; 4,73 mmol; 1 eq) y K₂CO₃ (8,5 g; 61,44 mmol; 13 eq) en MeOH (100 ml) y agua (25 ml) y se calienta hasta 60 °C toda la noche. La mezcla de reacción se concentra a la mitad del volumen y se elimina algo de residuo negro mediante filtración. La solución transparente se neutraliza con ácido cítrico acuoso al 10 %. Después de 1 h a 4 °C, el precipitado formado se filtra y se lava con agua. Tras secar al vacío a 40 °C durante toda la noche, se obtienen 2,01 g (94 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 13,17 (s, 1H), 12,49 (sa, 1H), 12,27 (s, 1H), 9,25 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,81-8,79 (m, 1H), 8,47-8,43 (m, 1H), 7,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,93 (sa, 1H), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 4,04 min. CL/EM: (ES+): 452,3; (ES-): 450,3.

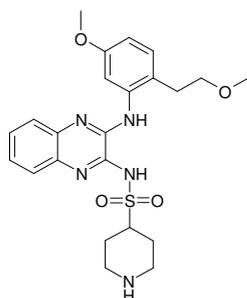
35

Ejemplo 99: N-(3-[[2-(3-hidroxi)propil]-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)piperidin-4-sulfonamida - sal de HCl



5 A una solución de 3-[4-metoxi-2-({3-[(piperidin-4-ilsulfonil)amino]quinoxalin-2-il)amino]fenil]propil trifluoroacetato (100 mg; 0,2 mmol; 1 eq) en THF (3 ml) se añade gota a gota una solución acuosa de KOH (1,8 ml; 0,5 M; 0,9 mmol; 5 eq) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Se añade EtOAc y después agua y la fase acuosa se acidifica con HCl 0,1 N hasta pH 6,5. El producto se extrae con EtOAc y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄. El solvente se elimina a presión reducida para obtener un residuo de color amarillo. Se recoge en Et₂O y se añade HCl 1 N (3 ml) en Et₂O. El precipitado amarillo se filtra y se seca al vacío para obtener 11 mg (12 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,39 (s, 1H), 8,77 (sa, 2H), 8,48-8,31 (m, 1H), 8,02 (sa, 1H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,66-3,50 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 4H), 3,04-2,85 (m, 2H), 2,64 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,39-2,24 (m, 2H), 2,02-1,85 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 98 %; tR: 2,98 min. CL/EM: (ES+) 471,9; (ES-) 470,0.

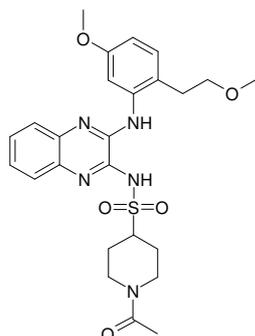
15 **Ejemplo 100: N-(3-[[5-metoxi-2-(2-metoxietil)fenil]amino]quinoxalin-2-il)piperidin-4-sulfonamida - sal de HCl**



20 Se agita una solución de 4-[[3-[[5-metoxi-2-(2-metoxietil)fenil]amino]quinoxalin-2-il)amino]sulfonil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (478 mg; 0,8 mmol; 1 eq) en TFA (5 ml) y DCE (5 ml) a temperatura ambiente durante 4 h y, a continuación, a 60 °C durante otras 20 h. La solución de color amarillo oscuro se evapora hasta sequedad y el residuo se tritura en Et₂O. El precipitado se filtra, se lava con Et₂O y después con n-pentano para obtener un sólido de color amarillo. Se calienta a reflujo en ACN (25 ml) y después se enfría hasta temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra y, a continuación, se resuspende en HCl 0,5 N, se agita durante 10 min y se liofiliza. El residuo se recristaliza a partir de ACN para obtener 76 mg (19 %) del compuesto del título como un polvo de color amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,31 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,07 (sa, 1H), 8,63 (sa, 1H), 7,91-7,80 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,39-7,28 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 2,6, 8,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,60-3,47 (m, 3H), 3,47-3,37 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,94 (ca, J = 11,8 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,34 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,96 (c, J = 11,7 Hz, 2H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,23 min. UPLC/EM (ES+) 472,3; (ES-) 470,3.

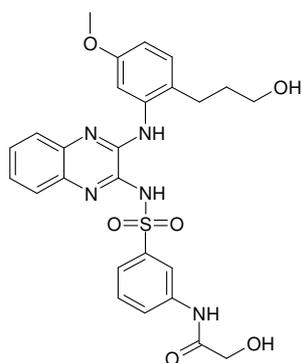
30

Ejemplo 101: 1-acetil-N-(3-[[5-metoxi-2-(2-metoxietil)fenil]amino]quinoxalin-2-il)piperidin-4-sulfonamida



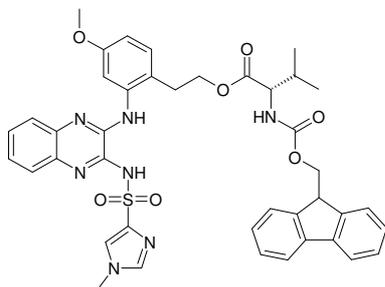
Se añade anhídrido acético (21 mg; 0,2 mmol; 1,2 eq) a una suspensión de N-(3-[[5-metoxi-2-(2-metoxietil)fenil]amino]quinoxalin-2-il)piperidin-4-sulfonamida (100 mg; 0,17 mmol; 1 eq) en DCM (10 ml), seguido por Et₃N (0,06 ml; 0,43 mmol; 2,5 eq) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se diluye a 30 ml con DCM, se lava sucesivamente con HCl 0,1 M y salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra al vacío para obtener un sólido de color amarillo. El residuo se recristaliza a partir de una mezcla de DCM/n-pentano para obtener 59 mg (67 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,25 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,95-7,81 (m, 2H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,37-7,26 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 4,53 (da, J = 12,8 Hz, 1H), 3,97 (da, J = 13,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,60-3,36 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,10 (ta, J = 12,0 Hz, 1H), 2,78 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,58 (ta, J = 12,7 Hz, 1H), 2,19 (da, J = 12,7 Hz, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,80-1,50 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,85 min. UPLC/EM (ES+) 512,2; (ES-) 512,3.

Ejemplo 102: 2-hidroxi-N-(3-[[3-[[2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil)fenil]acetamida



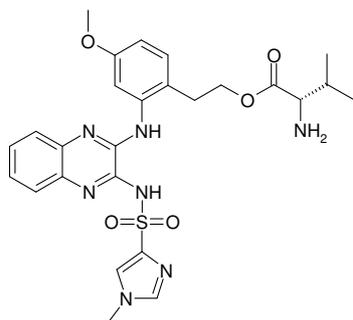
A una mezcla de 2-(benciloxi)-N-(3-[[3-[[2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il]amino]sulfonil)fenil]acetamida (69 mg; 0,1 mmol; 1 eq) en EtOH (12 ml) se añade formato de amonio (69,3 mg; 1,1 mmol; 10 eq) y paladio sobre carbón activado (10 mg, 10 %). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 2 h. El catalizador se filtra a través de celite, se lava con EtOH y el filtrado se concentra a presión reducida para obtener un residuo de color amarillo. Se resuspende en EtOH (2 ml), se sonica, se filtra y se lava con EtOH (400 µl). El sólido se seca al vacío para obtener 41 mg (70 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,53 (sa, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,19 (sa, 1H), 7,99-7,91 (m, 2H), 7,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,68 - 6,61 (m, 1H), 5,75-5,62 (m, 1H), 4,45-4,30 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,28-3,15 (m, 4H), 1,58-1,45 (m, 2H). HPLC (máx. absor.) 99 %; tR: 3,71 min. UPLC/EM (ES+) 538,2; (ES-) 536,3.

Ejemplo 103: 2-{4-metoxi-2-[[3-[[1-metil-1H-imidazol-4-il]sulfonil]amino]quinoxalin-2-il]amino]fenil}etil-N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-L-valinato



A una suspensión de N-(3-[[2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (200 mg; 0,44 mmol; 1 eq), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (92,8 mg; 0,48 mmol; 1,1 eq) y N,N-dimetilpiperidin-4-amina (59 mg; 0,48 mmol; 1,1 eq) en una mezcla de DCM (10 ml) y DMF (1 ml) se añade fmoc-L-valina (164 mg; 0,48 mmol; 1,1 eq). La mezcla de reacción se agita durante 18 h a temperatura ambiente. Se añade agua y la fase orgánica se lava varias veces con ácido cítrico al 10 % y, a continuación, se seca sobre MgSO₄. El solvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida usando EtOAc como eluyente, para obtener 200 mg (59 %) del compuesto del título como una goma de color amarillo. HPLC (máx. absor.) 98 %; tR: 5,46 min. CL/EM: (ES+): 775,7; (ES-): 773,9.

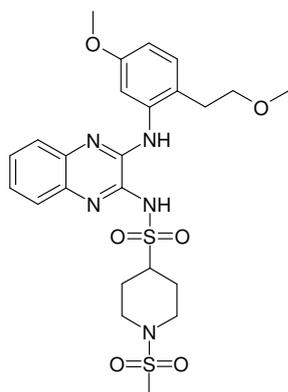
Ejemplo 104: 2-{4-metoxi-2-[[3-[[1-metil-1H-imidazol-4-il]sulfonil]amino]quinoxalin-2-il]amino]fenil}etil-L-valinato



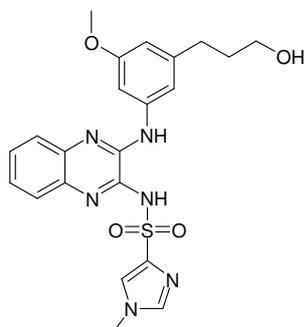
5 A una suspensión de 2-[4-metoxi-2-[[3-[[[1-metil-1*H*-imidazol-4-il]sulfonil]amino]quinoxalin-2-il]amino]fenil]etil-N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-L-valinato (300 mg; 0,4 mmol; 1 eq) en DCM (2 ml) se añade dietilamina (2 ml; 27,4 mmol; 71 eq) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Los solventes se eliminan a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/EtOH/NH₄OH (70/30/1) como eluyente para obtener 185 mg (86 %) del compuesto del título como una goma de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,33 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 3H), 6,58 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 4,70-4,40 (m, 1H), 4,25-4,18 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,15-3,02 (m, 2H), 0,85-0,60 (m, 7H). HPLC (máx. absor.) 94 %; tR: 3,23 min. CL/EM: (ES⁺): 554,0; (ES⁻): 552,0.

Los ejemplos adicionales siguientes se pudieron obtener según los procedimientos experimentales descritos en los ejemplos anteriores.

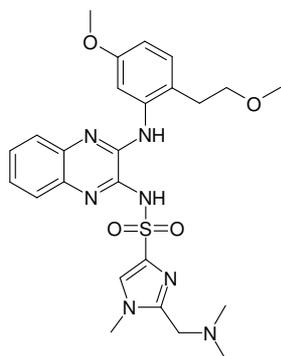
15 **N-(3-[[5-metoxi-2-(2-metoxietil)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-1-metilsulfonil]piperidin-4-sulfonamida**



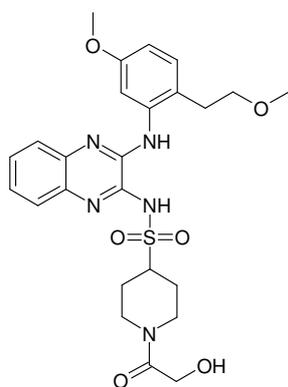
20 **N-(3-[[3-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino]quinoxalin-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida**



25 **2-[[dimetilamino]metil]-N-(3-[[5-metoxi-2-(2-metoxietil)fenil]amino]quinoxalin-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida**

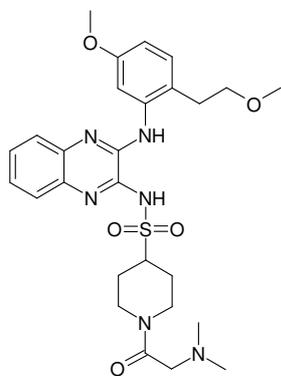


1-glicoloil-N-(3-([5-metoxi-2-(2-metoxietil)fenil]amino)quinoxalin-2-il)piperidin-4-sulfonamida



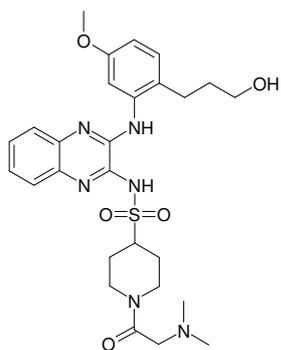
5

1-(N,N-dimetilglicil)-N-(3-([5-metoxi-2-(2-metoxietil)fenil]amino)quinoxalin-2-il)piperidin-4-sulfonamida

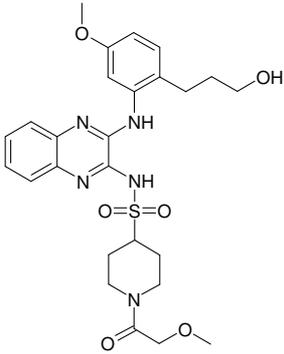


10

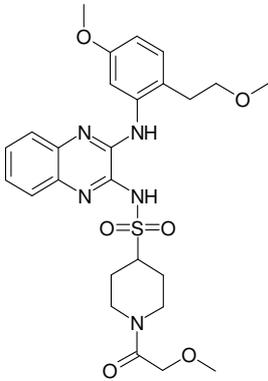
1-(N,N-dimetilglicil)-N-(3-([2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)piperidin-4-sulfonamida



N-(3-{[2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino}quinoxalin-2-il)-1-(metoxiacetil)piperidin-4-sulfonamida

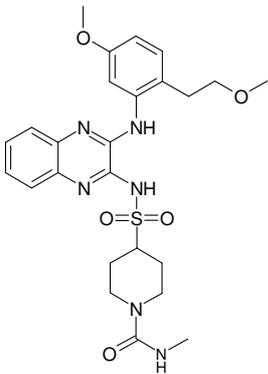


5 **1-(metoxiacetil)-N-(3-{[5-metoxi-2-(2-metoxietil)fenil]amino}quinoxalin-2-il)piperidin-4-sulfonamida**

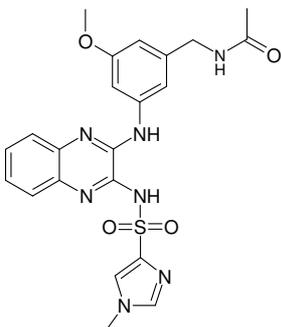


10

4-[[3-{[5-metoxi-2-(2-metoxietil)fenil]amino}quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]-N-metilpiperidin-1-carboxamida

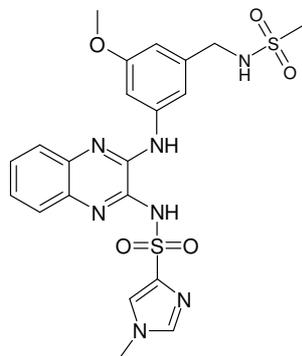


N-(3-metoxi-5-{[3-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]amino}quinoxalin-2-il]amino}bencil)acetamida

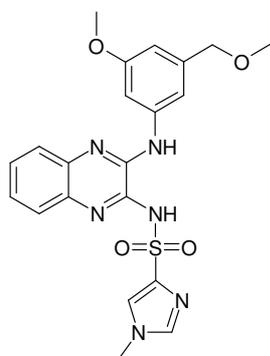


15

N-(3-[[3-metoxi-5-[(metilsulfonyl)amino]metil]fenil]amino}quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida

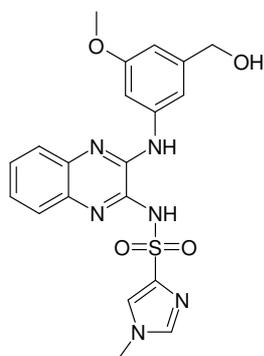


5 **N-(3-[[3-metoxi-5-(metoximetil)fenil]amino}quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida**

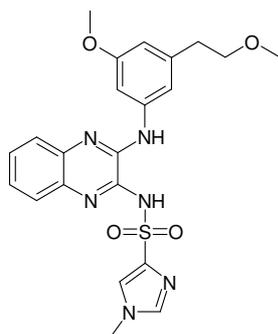


10

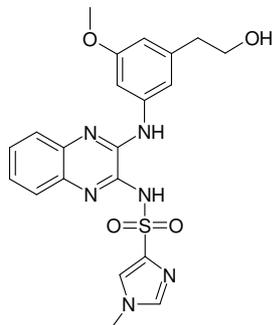
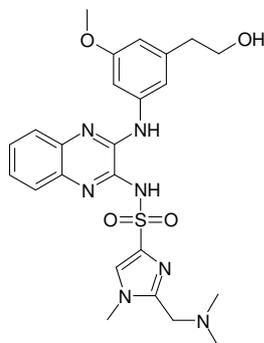
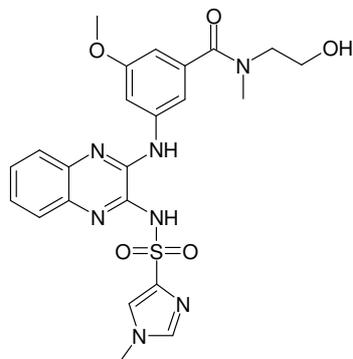
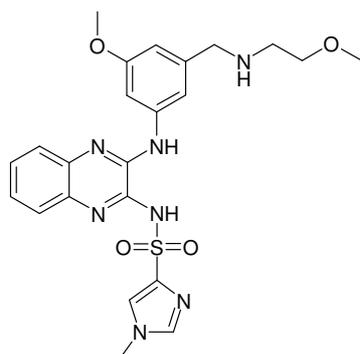
N-(3-[[3-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino}quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida



N-(3-[[3-metoxi-5-(2-metoxietil)fenil]amino}quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida



15

N-(3-{[3-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino}quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida**5 2-[(dimetilamino)metil]-N-(3-{[3-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino}quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida****10 N-(2-hidroxietil)-3-metoxi-N-metil-5-[(3-{[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]amino}quinoxalin-2-il)-amino]benzamida****15 N-(3-{[3-metoxi-5-[(2-metoxietil)amino]metil]fenil}amino}quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida**

Ejemplo A: ensayos biológicos

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

A una placa MTP de 96 pocillos que contienen 10 μl del compuesto problema de fórmula (I) (solubilizado en DMSO al 10 %; hasta obtener un concentración de 100; 25; 5,0; 1,25; 0,312; 0,078; 0,0195; 0,00488; 0,00122 y 0,0003 μM del compuesto problema), se le añaden los siguiente componentes del ensayo: **1)** 10 μl de micelas lipídicas, **2)** 20 μl de tampón quinasa (^{33}P]ATP $\square\square$ 162 μM /300 nCi, MgCl_2 2,5 mM, DTT 2,5 mM, Na_3VO_4 25 μM in Hepes 40 mM, pH 7,4) y **3)** 10 μl (100 ng) de GST-PI3K humana recombinante (en Hepes 40 mM, pH 7,4, etilenglicol al 4 %). Tras la incubación a temperatura ambiente durante 120 minutos, con agitación suave, la reacción se detiene mediante la adición de 200 μl de una solución que contiene 250 μg de microesferas SPA de PVT recubiertas de neomicina, ATP 60 mM y EDTA 6,2 mM en PBS. El ensayo se incuba adicionalmente a temperatura ambiente durante 60 minutos con agitación suave para permitir la unión de los fosfolípidos a las microesferas SPA con neomicina. Tras la precipitación de las microesferas SPA de PVT recubiertas con neomicina durante 5 minutos a 1500 \times g, el PtdIns(3)P radiactivo se cuantifica mediante recuento de centelleo en un contador de placas Wallac MicroBetaTM.

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

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

Tabla I: Valores de CI_{50} de compuestos quinoxalina según la invención contra PI3K

| <i>Ejemplo N.º</i> | <i>PI3K CI_{50} (μM)</i> |
|--------------------|--|
| 1 | 0,021 |
| 2 | 0,088 |
| 3 | 1,650 |
| 4 | 3,340 |
| 5 | 3,100 |
| 6 | 5,620 |
| 7 | 0,049 |
| 8 | 0,130 |
| 9 | 0,027 |
| 10 | 0,150 |
| 11 | 0,043 |
| 12 | 0,045 |
| 13 | 0,110 |
| 14 | 0,420 |
| 15 | 0,110 |
| 16 | 0,089 |
| 17 | 0,051 |
| 18 | 0,170 |
| 19 | 0,490 |
| 20 | 0,450 |
| 21 | 68 % a 20 μM |
| 22 | 0,018 |
| 23 | 0,020 |
| 24 | 0,180 |
| 25 | 0,100 |
| 26 | 0,030 |
| 27 | 0,040 |
| 28 | 0,021 |
| 29 | 0,550 |
| 30 | 0,200 |
| 31 | 0,011 |
| 32 | 0,250 |
| 33 | 0,106 |
| 34 | 0,022 |

ES 2 759 650 T3

| | |
|----|-------|
| 35 | 0,048 |
| 36 | 0,023 |
| 37 | 0,095 |
| 38 | 0,06 |
| 39 | 0,044 |
| 40 | 0,084 |
| 41 | 0,07 |
| 42 | 0,13 |
| 43 | 0,286 |
| 44 | 0,2 |
| 45 | 0,057 |
| 46 | 0,064 |
| 47 | 0,028 |
| 48 | 0,059 |
| 49 | 0,049 |
| 50 | 0,072 |
| 51 | 0,088 |
| 52 | 0,16 |
| 53 | 0,087 |
| 54 | 0,19 |
| 55 | 0,042 |
| 56 | 0,086 |
| 57 | 0,14 |
| 58 | 0,075 |
| 59 | 0,35 |
| 60 | 0,12 |
| 61 | 0,12 |
| 62 | 0,083 |
| 63 | 0,13 |
| 64 | 0,3 |
| 65 | 0,087 |
| 66 | 0,72 |
| 67 | 0,1 |
| 68 | 0,05 |
| 69 | 0,065 |
| 70 | 0,027 |
| 71 | 0,032 |
| 72 | 0,48 |
| 73 | 0,35 |
| 74 | 0,084 |
| 75 | 0,76 |
| 76 | 0,087 |
| 77 | 0,12 |
| 78 | 0,03 |
| 79 | 0,2 |
| 80 | 0,4 |
| 81 | 0,049 |
| 82 | 0,110 |
| 83 | 0,072 |
| 84 | 0,026 |
| 85 | 0,010 |
| 86 | 0,030 |
| 87 | 0,760 |
| 88 | 0,035 |
| 89 | 0,026 |
| 90 | 0,043 |
| 91 | 0,470 |
| 92 | 0,970 |
| 93 | 0,036 |
| 94 | 0,034 |
| 95 | 1,1 |
| 96 | 0,100 |

| | |
|-----|-------|
| 97 | 0,160 |
| 98 | 4,680 |
| 99 | 0,026 |
| 100 | 0,098 |
| 101 | 0,3 |
| 102 | 0,012 |
| 103 | 1,84 |
| 104 | 0,1 |

Ejemplo B: fosforilación de Akt inducida por IgM en células B**Protocolo:**

5

Estimulación in vitro:

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

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

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

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

Tinción de la superficie:

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

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

25 Después del lavado, las PBMC (células mononucleares de sangre periférica) se analizaron en un aparato FACSCalibur (BD Biosciences) equipado con un láser de helio-neón 633, o se conservaron a 4 °C para su análisis posterior. Se obtuvieron 5×10^3 eventos de células B por muestra en la región positiva para CD19.

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

30 **Resultado:** inhibición de la fosforilación de Akt inducida por IgM.

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

35

| <i>Ejemplo N.º</i> | <i>CI₅₀ μM</i> |
|--------------------|--|
| 9 | 0,010 |
| 7 | 0,020 |
| 8 | 0,070 |
| 11 | 0,070 |
| 13 | 0,070 |
| 2 | 0,040 |
| 1 | 0,070 |
| 81 | 0,030 |
| 16 | 0,076 |
| 86 | 0,013 |

| | |
|----|-------|
| 17 | 0,037 |
| 23 | 0,017 |

Ejemplo C: fosforilación de Akt inducida por IgM en células B en presencia de sangre completa

Protocolo:

5

Activación celular:

Se preincuban 100 μ l de sangre en un tubo Falcon (352063) durante 20 minutos a 37 °C.

10 Para la activación de células B, se añaden a cada tubo 100 μ l de Fab'2 de cabra anti-IgM humana (30 μ g/ml final) y las células se mantienen a 37 °C.

Después de 5 min, la activación celular se detiene con 130 μ l de formaldehído a 10 % (4 % final) y las células se dejan 10 minutos a temperatura ambiente.

A continuación, las células fijadas se tratan 30 minutos con Triton al 0,1 % final (se añade 1 ml de Triton al 0,15 %).

15 Después de varios lavados con PBS (eritrocitos lisados progresivamente durante los lavados, son necesarios 3-4 lavados), las células se transfieren a una placa de 96 pocillos y se permeabilizan con metanol al 50 % enfriado en hielo (se resuspenden primero las células con 80 μ l de PBBS y luego con 80 μ l de metanol al 100 % enfriado en hielo) y se pone en hielo durante 15 minutos. La placa se puede conservar en metanol a -20 °C y realizarse la tinción de la superficie otro día.

20 Tinción de la superficie:

Las células se lavan dos veces con PBS y una vez con tampón de tinción-PBS-FCS al 4 %.

Las células se incuban con anti-P-Akt (dilución 1/70) en tampón de tinción durante una hora.

25 Tras un lavado con tampón de tinción, las células se tiñen con una mezcla de anti-CD19-PE (3 μ l/pocillo), anti-IgM-FITC (3 μ l/pocillo), anticuerpo de cabra anti-IgG de conejo-Alexa 647 (1/500) e IgG de cabra (1/200) durante 30 minutos.

Después de un lavado, las células se resuspenden en tampón de tinción o PBS, se mantiene en el refrigerador o se pasan inmediatamente por un aparato FACSCalibur (BD Biosciences) equipado con un láser de helio-neón 633 (láser rojo).

30

Análisis por FACS:

Se representan el histograma de P-Akt de células CD19+IgM+ y se establece un umbral con la muestra no estimulada.

35 El parámetro notificado para cada muestra es el % de células positivas por encima de este cursor. En la figura 1 se presenta un ejemplo representativo.

Resultado: inhibición de la fosforilación de Akt inducida por IgM en presencia de sangre completa.

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

40 Tabla III

| Ejemplo N.º | CI ₅₀ μ M |
|-------------|--------------------------|
| 11 | 0,3 |
| 13 | 1,0 |
| 81 | 1,9 |

Ejemplo D: fosforilación de Akt inducida por IgM *ex vivo* en ratones tras la administración oral

45 Protocolo:

Administración a ratones y recogida de sangre:

50 Los compuestos se disuelven en carboximetilcelulosa al 0,5 % con Tween 20 al 0,25 % en agua y se administra por vía oral a cada ratón (machos C57Bl/6 de 6-8 semanas de edad de Janvier) en un volumen de 10 ml/kg. Media hora antes de la recogida de sangre, se inyecta a cada ratón por vía intraperitoneal heparina a una concentración de 100 U/kg. A una Tm (exposición máxima) apropiada, se sacrifica a los ratones y se recoge la sangre por medio de punción intracardiaca en tubos con heparina.

Activación de células B mediante entrecruzamiento de BCR:

La sangre se preincuba a 37 °C durante 20 minutos, a continuación se añade a cada tubo un volumen igual de Fab'2 de cabra anti-IgM de ratón (específico de μ , Jackson ImmunoResearch) a 60 $\mu\text{g/ml}$. La activación de células B se finaliza después de 3 minutos usando formaldehído al 4 % final y los eritrocitos se lisan mediante el tratamiento con Triton X-100 al 0,1 % durante otros 30 minutos. Además de varios lavados con PBS, las células se transfieren a una placa de 96 pocillos, se permeabilizan con metanol al 50 % enfriado en hielo y se pone en hielo durante 15 minutos.

Tinción de P-Akt intracelular y de la superficie:

Las células se lavaron con PBS antes de incubarlas durante una hora con un anticuerpo de conejo anti-fosfo-Akt (4058 de Cell Signaling) en PBS-FCS al 4 %. Después de un lavado, las células se marcan con una mezcla de anti-B220-PE, anti-IgM-FITC (Pharmingen), anticuerpo de cabra anti-IgG de conejo-Alexa 647, IgG de cabra (Invitrogen).

Análisis por FACS:

Las células se analizaron en un aparato FACSCalibur (BD Biosciences) equipado con un láser de helio-neón 633 (láser rojo) y se recogieron 5×10^3 células B. Se aplicó un umbral al histograma de P-Akt de linfocitos B220+IgM+ procedentes del tubo con la muestra no estimulada y se determinó el porcentaje de células por encima de dicho umbral para cada muestra.

Resultado: fosforilación de Akt inducida por IgM *ex vivo* en ratones tras la administración oral. En la figura 2 se muestra la actividad inhibitoria de un compuesto representativo de la invención (compuesto del ejemplo 81): vehículo ($n = 4$), compuesto ($n = 6$), CI_{50} WB = 1,9 μM , $T_{\text{máx}}$. 15 min.

Ejemplo E: preparación de una formulación farmacéuticaFormulación 1: comprimidos

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

Formulación 2: cápsulas

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

Formulación 3: líquido

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

Formulación 4: comprimidos

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

Formulación 5: inyección

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

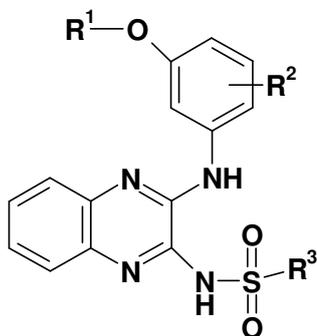
Lista de referencias bibliográficas:

- 1- S. Imamura, Y. Nishikawa, T. Ichikawa, T.Hattori, Y. Matsushita, S. Hashigushi, N. Kanzaki, Y. Iizawa, M. Baba and Y. Sugihara, *Bioorg. Med. Chem.*, 2005, 13, 397-416.
- 2- S. Han, R. A. Moore and R. E. Viola, *Bioorg. Chem.*, 2002, 30, 81-94.

3- S. Kuchinski, S. Centioni, T Howard, J. Trzuppek, S. Roller, V. Carnahan, H. Townes, B. Purnell, C. Price, H. Handl, K. Summerville, K. Johnson, J. Toth, S. Hudson, K. Kiakos, J.A. Hartley and M. Lee, *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, 12, 6221-6236.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto quinoxalina según la siguiente fórmula (I)



(I)

donde:

R¹ se selecciona entre H; alquilo C₁-C₆;

R² se selecciona entre (CH₂)_m-R⁴, CO-R⁴;

R³ es un grupo metilo, etilo, butilo o propilo, o R³ es un grupo imidazol o piridina, opcionalmente sustituido por un grupo alquilo C₁-C₄ o R³ es un grupo fenilo, opcionalmente sustituido por al menos un átomo de halógeno o un grupo aminoalquilo (C₁-C₆);

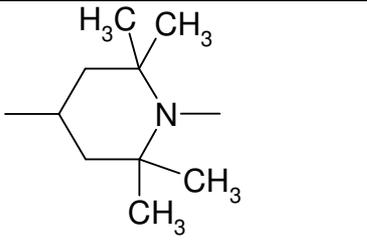
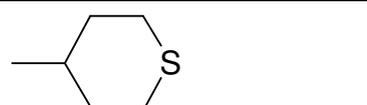
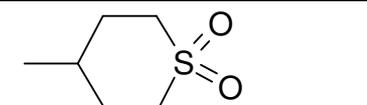
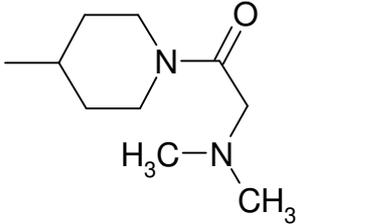
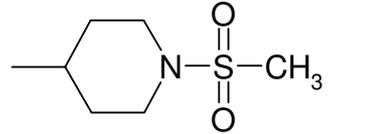
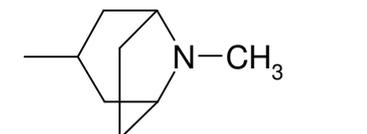
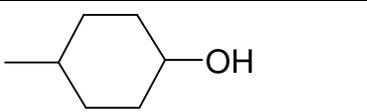
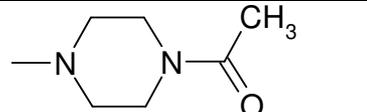
R⁴ se selecciona entre hidroxilo; alcoxi C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido; heterocicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

R⁴ se selecciona entre alcoxi C₁-C₆; o heterocicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido
m es 1 o 2

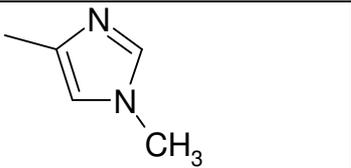
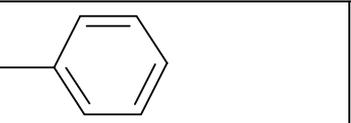
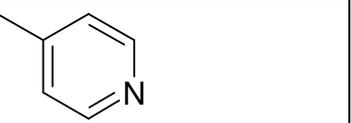
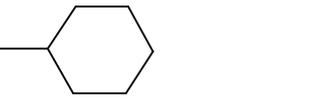
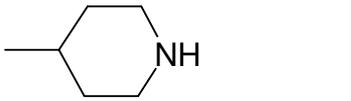
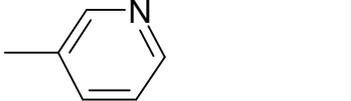
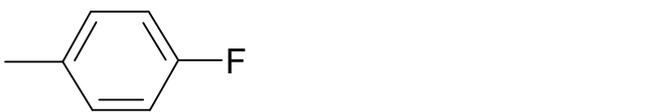
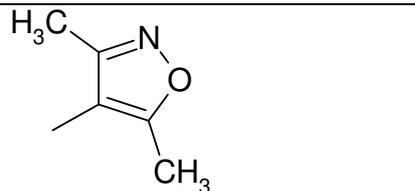
así como sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto quinoxalina según la reivindicación precedente, donde R¹ es metilo.
3. Los compuestos quinoxalina según la reivindicación 1, donde R⁴ es un grupo ciclohexilo o ciclopentilo, opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo.
4. Los compuestos quinoxalina según la reivindicación 1, donde R⁴ se selecciona entre piperazina, morfolina, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidina y 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano, opcionalmente sustituido por al menos un grupo alquilo, acilo, sulfona o dioxi.
5. Los compuestos quinoxalina según la reivindicación 1, donde R⁴ es un grupo metoxi o etoxi.
6. Los compuestos quinoxalina según la reivindicación 1, donde R⁴ se selecciona entre piperazina, morfolina, tetrahidropirano y piperidina, opcionalmente sustituido por un grupo alquilo, acilo o alquilsulfonilo.
7. Los compuestos quinoxalina según la reivindicación 8 o 10, donde R⁴ o R⁴ se selecciona entre el siguiente grupo:

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  | |

8. Los compuestos quinoxalina según la reivindicación 1, donde R³ se selecciona entre el siguiente grupo:

| | | |
|---|---|--|
|  |  | |
| |  | |
| | |  |
|  | | |
|  | | |
|  | | |
| | |  |

5 9. El compuesto quinoxalina de la reivindicación 1 seleccionado entre el siguiente grupo:

- 4-metoxi-2-[(3-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]amino)quinoxalin-2-il]amino]benzoato de metilo
 4-metoxi-2-[(3-[(piridin-3-ilsulfonil]amino)quinoxalin-2-il]amino]benzoato de metilo
 4-metoxi-2-[(3-[(metilsulfonil]amino)quinoxalin-2-il]amino]benzoato de metilo
 5 N-[3-[(3-metoxi-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]piridin-3-sulfonamida
 N-(3-[(3-metoxi-5-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]amino)quinoxalin-2-il]piridin-3-sulfonamida
 N-(3-[(3-metoxi-5-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]amino)quinoxalin-2-il)metanosulfonamida
 N-(3-[(5-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)fenil]amino)quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 N-(3-[(5-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)fenil]amino)quinoxalin-2-il)metanosulfonamida
 10 N-(3-[(5-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)fenil]amino)quinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida
 4-fluoro-N-(3-[(5-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)fenil]amino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida
 N-[3-[(5-metoxi-2-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 N-[3-[(5-metoxi-2-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]piridin-3-sulfonamida
 N-[3-[(5-metoxi-2-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]metanosulfonamida
 15 N-[3-[(5-metoxi-2-[(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)metil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 N-[3-[(5-metoxi-2-[(1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 N-(3-[(2-(ciclohexilmetil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida
 20 N-(3-[(2-(ciclohexilmetil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 N-(3-[(2-(ciclohexilmetil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)metanosulfonamida
 N-[3-[(2-[(4-hidroxiciclohexil)metil]-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 N-[3-[(2-[(4-hidroxiciclohexil)metil]-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]piridin-3-sulfonamida
 N-(3-[(2-(ciclopentilmetil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 25 N-(3-[(5-metoxi-2-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)fenil]amino)quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 N-[3-[(2-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 N-(3-[(2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida
 N-(3-[(2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 30 N-[3-[(2-2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 N-[3-[(2-isopropil-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 N-[3-[(2-3-(dimetilamino)propil]-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 4-[(3-[(2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]-N,N-dimetilbenzamida
 1-óxido de N-(3-[(2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)-6-metilpiridin-3-sulfonamida
 35 4-ciano-N-(3-[(2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida
 N-(3-[(2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 4-fluoro-N-(3-[(2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)benzenosulfonamida
 N-(3-[(2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)metanosulfonamida
 N-(3-[(2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)etanosulfonamida
 40 N-(3-[(2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida
 N-[3-[(5-metoxi-2-[(2-(metilsulfonil)etil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 3-(4-[(3-[(2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]fenil)propanoato de metilo
 N-(3-[(2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida
 N-(3-[(2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida
 45 N-[3-[(5-metoxi-2-[(2-(metilsulfonil)etil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]metanosulfonamida
 N-(3-[(2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)ciclohexanosulfonamida
 N-(3-[(2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)metanosulfonamida
 2-[(dimetilamino)metil]-N-(3-[(2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 50 N-(3-[(2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)etanosulfonamida
 N-(3-[(2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida
 N-(3-[(2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)propano-2-sulfonamida
 N-[3-[(5-metoxi-2-[(2-(metilsulfonil)etil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]etanosulfonamida
 N-[3-[(5-metoxi-2-[(2-(metilsulfonil)etil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]propano-2-sulfonamida
 55 N-[3-[(5-metoxi-2-[(2-(metilsulfonil)etil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]propano-1-sulfonamida
 N-[3-[(5-metoxi-2-[(2-(metilsulfonil)etil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida
 N-[3-[(5-metoxi-2-[(2-(metilsulfonil)etil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]benzenosulfonamida
 1,1-dióxido de N-(3-[(2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)tetrahidrotiofeno-3-sulfonamida
 N-[3-[(5-metoxi-2-[(2-(metilsulfonil)etil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]-3-(metiltio)propano-1-sulfonamida
 60 N-(3-[(2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)-3-(metiltio)propano-1-sulfonamida
 N-[3-[(5-metoxi-2-[(2-(metilsulfonil)etil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]-3-(metilsulfonil)propano-1-sulfonamida
 N-(3-[(2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)-3-(metilsulfonil)propano-1-sulfonamida
 N-(3-[(2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)-3-(metilsulfonil)propano-1-sulfonamida
 N-(3-[(5-metoxi-2-(2-metoxietil)fenil]amino)quinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 65 1,1-dióxido de N-(3-[(2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)tetrahidrotiofeno-3-sulfonamida

2-[(dimetilamino)metil]-N-[3-((5-metoxi-2-[2-(metilsulfonil)etil]fenil)amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 4-[[3-([2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]amino]sulfonil]piperidin-1-carboxilato de bencilo
 N-[3-((5-metoxi-2-[3-(metilsulfonil)propil]fenil)amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-(2-hidroxietil)-3-metoxi-5-[[3-((3-(metilsulfonil)propil]sulfonil)amino)quinoxalin-2-il]amino]benzamida
 2-(hidroximetil)-N-(3-([2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-(3-([2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)-1-metil-2-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-[3-([2-((2*R*,2*S*)-2,3-dihidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-(3-([5-metoxi-2-(2-metoxietil)fenil]amino)quinoxalin-2-il)-1-metil-2-[(metilsulfonil)metil]-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-[3-([5-metoxi-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]piridin-3-sulfonamida
 4-fluoro-N-[3-((5-metoxi-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil)amino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida
 N-(3-([5-metoxi-2-(morfolin-4-ilmetil)fenil]amino)quinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida
 4-[(dimetilamino)metil]-N-[3-([2-[(4-hidroxiciclohexil)metil]-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida
 4-[(dimetilamino)metil]-N-[3-([2-[(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metil]-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida
 4-[(dimetilamino)metil]-N-(3-([5-metoxi-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)fenil]amino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida
 N-(3-([2-(ciclohexilmetil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)-4-[(dimetilamino)metil]bencenosulfonamida
 4-[(dimetilamino)metil]-N-(3-([5-metoxi-2-(tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilmetil)fenil]amino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida
 4-[(dimetilamino)metil]-N-(3-([2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida
 4-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]-N-(3-([2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida
 N-(3-([2-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-[3-([3-metoxi-5-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]piridin-3-sulfonamida
 N-(3-([2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)-4-(3-hidroxiopropil)bencenosulfonamida
 4-(2-hidroxietoxi)-N-(3-([2-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)bencenosulfonamida
 N-[3-([3-((dimetilamino)metil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-[3-([5-metoxi-2-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]metil]fenil]amino)quinoxalin-2-il]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-(3-([2-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il) piperidin-4-sulfonamida
 N-(3-([5-metoxi-2-(2-metoxietil)fenil]amino)quinoxalin-2-il)piperidin-4-sulfonamida
 N-(3-([5-metoxi-2-(2-metoxietil)fenil]amino)quinoxalin-2-il)-1-(metilsulfonil)piperidin-4-sulfonamida
 N-(3-([3-(3-hidroxiopropil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 2-[(dimetilamino)metil]-N-(3-([5-metoxi-2-(2-metoxietil)fenil]amino)quinoxalin-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-(3-([3-metoxi-5-(metoximetil)fenil]amino)quinoxalin-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-(3-([3-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-(3-([3-metoxi-5-(2-metoxietil)fenil]amino)quinoxalin-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 N-(3-([3-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida
 2-[(dimetilamino)metil]-N-(3-([3-(2-hidroxietil)-5-metoxifenil]amino)quinoxalin-2-il)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida

10. Un compuesto quinoxalina según cualquier de las reivindicaciones precedentes para su uso como medicamento.

11. Los compuestos quinoxalina según las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de trastornos autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, infecciones bacterianas o víricas, alergia, asma, pancreatitis, insuficiencia multiorgánica, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, movilidad espermática, deficiencia de eritrocitos, rechazo de injerto o lesiones pulmonares.

12. Los compuestos quinoxalina según las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de enfermedades seleccionadas en el grupo compuesto por esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, artrosis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, inflamación pulmonar, trombosis o infección/inflamación cerebral como meningitis o encefalitis.

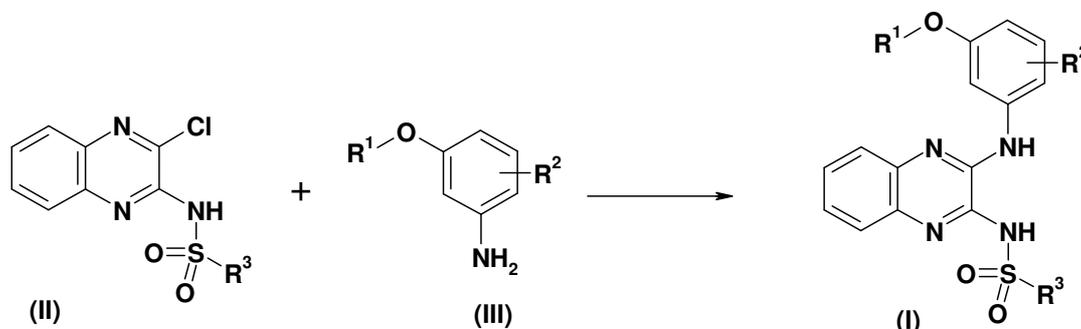
13. Los compuestos quinoxalina según las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de enfermedades seleccionadas en el grupo compuesto por enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo del SNC, esclerosis múltiple, ictus y afecciones isquémicas.

14. Los compuestos quinoxalina según las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de enfermedades seleccionadas en el grupo compuesto por aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, disfunción de miocitos cardíacos, hipertensión y vasoconstricción.

15. Los compuestos quinoxalina según las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de enfermedades seleccionadas en el grupo compuesto por enfermedad pulmonar obstructiva crónica, choque anafiláctico, fibrosis, psoriasis, enfermedades alérgicas, asma, ictus o afecciones isquémicas, isquemia-reperusión, agregación/activación plaquetaria, atrofia/hipertrofia de músculo esquelético, reclutamiento de leucocitos en tejido canceroso, neoplasias malignas de células B, cánceres hematopoyéticos como linfomas, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, linfomas de células T (LLC-T, LLA-T, LCCT), linfomas de células B (LLC-B), linfoma de células del manto (LCM), leucemias, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LLC), mielomas, mieloma múltiple, plasmocitomas, macroglobulinemia de Waldenstroem, síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemias mielomonocíticas crónicas, leucemia mielomonocítica juvenil, angiogénesis, invasión metastásica, melanoma, sarcoma de Kaposi, infecciones bacterianas y víricas agudas y crónicas, septicemia, rechazo de injerto, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, fibrosis renal progresiva, lesiones endoteliales y epiteliales en el pulmón y en general inflamación de las vías respiratorias.

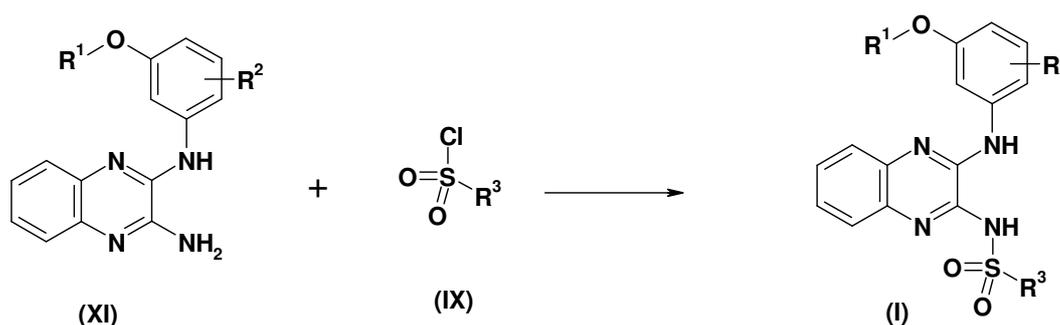
16. Una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto quinoxalina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un proceso para la preparación de compuestos quinoxalina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con una anilina de fórmula (III):



donde R¹, R² y R³ son como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 9.

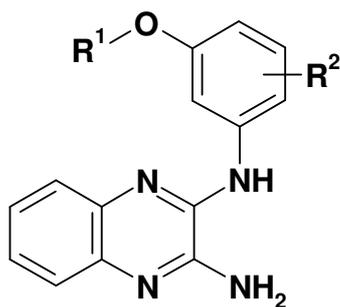
18. Un proceso para la preparación de un compuesto quinoxalina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto amino de fórmula (XI) y un cloruro de sulfonilo de fórmula (IX) en presencia de una base:



donde R¹, R² y R³ son como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 15.

19. Un proceso según la reivindicación 18, en el que la base es piridina.

20. Un compuesto según la fórmula (XI):



(XI)

donde R¹ y R² son como se define según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 9.

- 5 **21.** Los compuestos de fórmula (II) como se determina en la reivindicación 17 seleccionados entre el siguiente grupo:
- 4-[[[(3-cloroquinoxalin-2-il)amino]sulfonyl]-N,N-dimetilbenzamida;
- N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-fluorobencenosulfonamida;
- N-(3-cloroquinoxalin-2-il)piridin-3-sulfonamida;
- N-(3-cloroquinoxalin-2-il)metanosulfonamida;
- 10 N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida.

Fig. 1

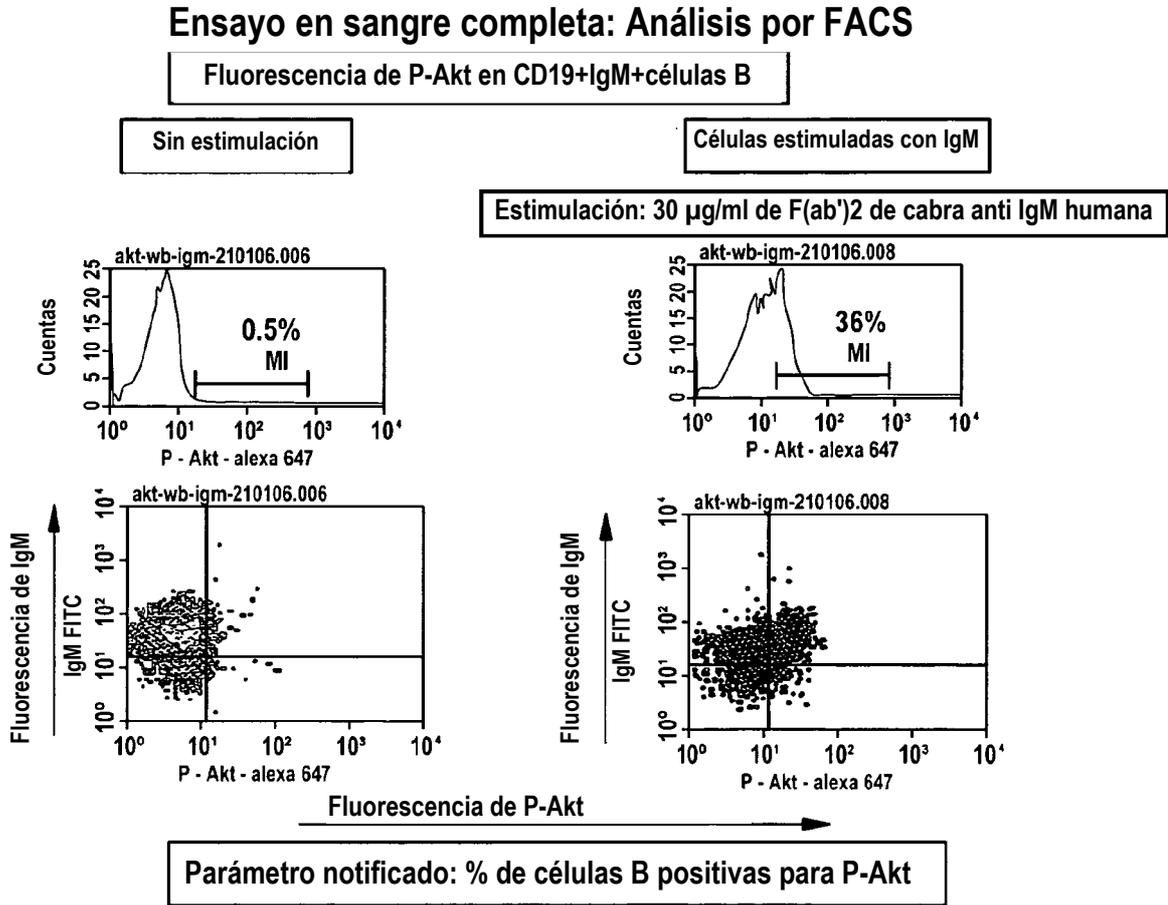


Fig. 2

