

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0615233-3 A2**

(22) Data de Depósito: 25/08/2006
(43) Data da Publicação: 10/05/2011
(RPI 2105)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 241/44
C07D 401/12
C07D 403/12
C07D 405/12
C07D 409/12
C07D 407/12
A61K 31/498
A61P 35/00

(54) Título: **DERIVADOS DE PIRAZINA E USO DOS MESMOS COMO INIBIDORES P13K**

(30) Prioridade Unionista: 26/08/2005 EP 05 107838.4,
26/08/2005 US 60/711,873

(73) Titular(es): Laboratoires Serono sa

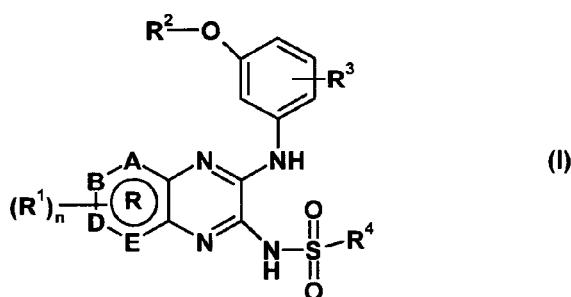
(72) Inventor(es): Anna Quattropani, Dennis Church, Jasna Klicic,
Pascale Gaillard, Thomas Rueckle, Vincent Pomel

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006065688 de 25/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/023186de 01/03/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE PIRAZINA E USO DOS MESMOS COMO INIBIDORES PI3K. A presente invenção refere-se a derivados de pirazina de fórmula (I) em particular para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças autoimunes e/ou doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, infecções bacterianas ou virais, doenças renais, agregação plaquetária, câncer, transplante, rejeição de enxerto ou lesões pulmonares.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE PIRAZINA E USO DOS MESMOS COMO INIBIDORES PI3K**".

CAMPO DA INVENÇÃO

A invenção refere-se ao uso de derivados de pirazina de fórmula

5 (I) para o tratamento e/ou a profilaxia de distúrbios autoimunes e/ou doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, infecções bacterianas ou virais, alergia, asma, pancreatite, falência múltipla dos órgãos, doenças renais, agregação plaquetária, câncer, transplante, motilidade de espermatozoides, deficiência de eritrócitos, rejeição de enxerto

10 to ou lesões pulmonares. Especificamente, a presente invenção refere-se a derivados de pirazina para a, principalmente para a inibição da atividade ou função das fosfoinositídeo-3-cinases, PI3Ks.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Fosfoinositídeo 3-cinases (PI3Ks) possuem um papel de sinalização crítico na proliferação celular, sobrevivência das células, vascularização, migração diferencial ("trafficking") de membranas, transporte de glicose, desenvolvimento de neurite, desarranjo de membranas ("membrane ruffling"), produção de superóxido, reorganização de actina e quimiotaxia (*Cantley, 2000, Science, 296, 1655-1657*).

15

O termo PI3K é dado a uma família de cinases lipídicas que, nos mamíferos, consiste em oito PI3Ks identificadas que são divididas em três subfamílias de acordo com sua estrutura e sua especificidade para o substrato.

20

O grupo da classe I de PI3Ks consiste em dois subgrupos, Classe IA e Classe IB.

25

A Classe IA é uma família de cinases lipídicas heterodiméricas consistindo em uma unidade reguladora de 85 kDa (responsável pelas interações proteína-proteína via a interação do domínio de homologia 2 Src (SH2) com resíduos fosfotirosina de outras proteínas) e uma subunidade catalítica de 110 kDa que gera sinais do segundo mensageiro a jusante das

30

tirosina cinases, dessa forma controlando o metabolismo, o crescimento, a proliferação, a diferenciação, a motilidade e a sobrevivência das células.

Existem três formas catalíticas (p110 α , p110 β e p110 δ) e cinco isoformas reguladoras (p85 α , p85 β , p55 γ , p55 α e p50 α) para esta classe.

A Classe IB é estimulada por subunidade $\beta\gamma$ de proteína G de proteínas G heterodiméricas. O único membro caracterizado da Classe IB é
5 PI3K γ (complexo da subunidade catalítica p110 γ com uma proteína reguladora de 101 kDa, p101).

A Classe II das PI3Ks compreende as isoformas α , β e γ , que têm aproximadamente 170 kDa e caracterizam-se pela presença de um domínio C2 C-terminal.

10 A Classe III das PI3Ks inclui as 3-cinases específicas para fosfatidilinositol.

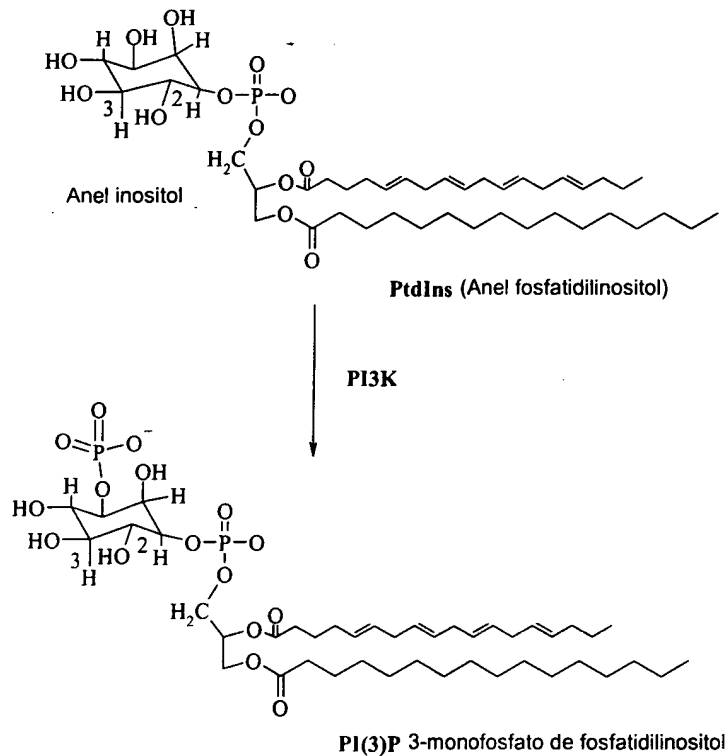
As isoformas evolucionárias conservadas p110 α e β são ubiquamente expressas, ao passo que as δ e γ são expressas de forma mais específica no sistema celular hematopoiético, nas células do músculo liso,
15 nos miócitos e nas células endoteliais (*Vanhaesebroeck e al., 2001, Annu. Rev. Biochem., 70, 535-602*). Sua expressão também pode ser regulada de maneira indutível dependendo do tipo de célula, de tecido e de estímulos assim como do contexto da doença.

PI3Ks são enzimas envolvidas na sinalização de fosfolipídios e
20 são ativadas em resposta a uma variedade de sinais extracelulares tais como fatores de crescimento, mitógenos, integrinas (interações célula-célula), hormônios, citocinas, vírus e neurotransmissores e também pela regulação intracelular cruzada por outras moléculas sinalizadoras ("cross-talk"), em que o sinal original pode ativar algumas vias paralelas que em uma segunda
25 etapa transmitem sinais para PI3Ks por eventos sinalizadores intracelulares), tais como GTPases pequenas, cinases ou fosfatases por exemplo.

Fosfatidilinositol (PtdIns) é o bloco construtor básico para os inositol lipídios intracelulares em células eucarióticas, que consiste em D-mio-inositol-1-fosfato (Ins1P) ligado via seu grupo fosfato a diacilglicerol. O
30 grupo extremo inositol do PtdIns possui cinco grupos hidróxi livres e foi verificado que três deles são fosforilados nas células em diferentes combinações. PtdIns e seus derivados fosforilados são coletivamente denominados

inositol fosfolipídios ou fosfoinositídeos (PIs). Foram documentadas em células eucarióticas oito espécies de PI (*Vanhaesebroeck e al., 2001, acima*). Todos os PIs residem em membranas e são substratos para cinases, fosfatases e lipases.

- 5 *In vitro*, as PI3Ks fosforilam o grupo 3-hidroxila do anel inositol em três substratos diferentes: fosfatidilinositol (PtdIns), fosfatidilinositol-4-fosfato (PI(4)P) e fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PI(4,5)P₂), respectivamente, gerando três produtos lipídicos, a saber, 3-monofosfato de fosfatidilinositol (PI(3)P), fosfatidilinositol 3,4-bisfosfato (PI(3,4)P₂) e fosfatidilinositol 3,4,5-
- 10 trisfosfato (PI(3,4,5)P₃) (vide Esquema A abaixo).



Esquema A

- O substrato preferido para a Classe I das PI3Ks é PI(4,5)P₂. A Classe II das PI3Ks tem uma forte preferência por PtdIns como substrato em relação às PI(4)P e PI(4,5)P₂. A Classe III das PI3Ks só podem usar PtdIns como substrato *in vivo* e possivelmente é a responsável pela geração da
- 15 maior parte de PI(3)P nas células (*Vanhaesebroeck e al., 2001, acima*).

A via sinalizadora intracelular de fosfoinosítídeos começa com a ligação de uma molécula sinalizadora (ligandos extracelulares, estímulos, dimediação de receptores, transativação por receptor heterólogo (por exemplo tirosina cinase receptora)) a um receptor transmembranoso ligado a uma

5 proteína G integrado à membrana plasmática resultante da ativação de PI3Ks.

Uma vez ativadas, as PI3Ks convertem o fosfolipídio membrano-
 noso PI(4,5)P₂ em PI(3,4,5)P₃ que por sua vez pode ser ainda convertido em
 uma forma 3' fosforilada de fosfoinosítídeos por fosfoinosítídeo fosfatases 5'-

10 específicas, dessa forma a atividade enzimática de PI3K resulta direta ou indiretamente na geração de dois subtipos de 3'-fosfoinosítídeo que funcionam como segundos mensageiros na transdução de sinais intracelulares (Toker e al., 2002, *Cell Mol. Life Sci.* 59(5) 761-79).

O papel como segundos mensageiros de produtos fosforilados

15 da ação de PtdIns ("PtdIns act") está envolvido em uma variedade de vias de transdução de sinais, inclusive aquelas essenciais para a proliferação celular, diferenciação celular, crescimento celular, tamanho da célula, sobrevivência da célula, apoptose, adesão, motilidade celular, migração das células, quimiotaxia, invasão, rearranjo citoesquelético, alterações no formato

20 das células, migração diferencial de vesículas e via metabólica (Stein, 2000, *Mol. Med. Today* 6(9) 347-57). Quimiotaxia – o movimento direcionado de células em direção a um gradiente de concentração de atraentes químicos, também chamados quimiocinas, está envolvida em muitas doenças importantes tais como inflamação/autoimunidade, neurodegeneração, angiogênese,

25 invasão/metástase e cicatrização de feridas (Wyman e al., 2000, *Immunol Today* 21(6) 260-4 e Gerard e al., 2001, *Nat Immunol.* 2(2) 108-15).

Acredita-se portanto que a ativação da cinase PI3 esteja envolvida em uma gama de respostas celulares que incluem crescimento, diferenciação, migração e apoptose celular (Parker e al., 1995, *Current Biology*,

30 5, 577-99; Yao e al., 1995, *Science*, 267, 2003-05).

Estudos bioquímicos recentes revelaram que a Classe I das PI3Ks (por exemplo Classe IB isoforma PI3K γ) são enzimas cinases específicas duais,

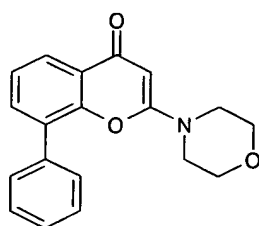
i.e., elas apresentam atividade de cinase lipídica (fosforilação de fosfoinosídeos) bem como atividade de cinase proteica, uma vez que são capazes de induzir a fosforilação de outra proteína como substratos, inclusive autofosforilação como mecanismo regulador intramolecular.

5 Parece que as PI3Ks estão envolvidas em inúmeros aspectos da ativação de leucócitos. Foi demonstrado que uma atividade de cinase PI3 associada a p85 associa-se fisicamente ao domínio citoplasmático de CD28, que é uma molécula coestimuladora importante para a ativação de células T em resposta a um antígeno. Esses efeitos estão relacionados com aumentos na transcrição de inúmeros genes que incluem a interleucina-2 (IL-2), um importante fator de crescimento de células T (*Fraser e al., 1991, Science, 251, 313-16*). Mutação de CD28 de modo que ela não possa mais interagir com a cinase PI3 leva a uma impossibilidade de iniciar a produção de IL-2, sugerindo um papel crítico para a cinase PI3 na ativação de células T.

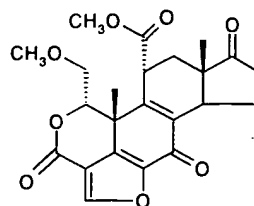
15 Processos celulares nos quais as PI3Ks desempenham um papel essencial incluem supressão de apoptose, reorganização do esqueleto de actina, crescimento de miócitos cardíacos, estimulação de glicogênio sintase por insulina, "priming" de neutrófilos mediado por $\text{TNF}\alpha$ e geração de superóxido, e migração e adesão de leucócitos a células endoteliais.

20 Recentemente, foi descrito que a PI3K γ retransmite sinais inflamatórios através de vários receptores acoplados a G(i) (*Laffargue e al., 2002, Immunity 16(3) 441-51*) e é central para a função de mastócitos, estímulos no contexto de leucócitos, imunologia inclui citocinas, quimiocinas, adenosinas, anticorpos, integrinas, fatores de agregação, fatores de crescimento, vírus ou hormônios por exemplo (*Lawlor e al., 2001, J. Cell. Sci., 114 (Pt 16) 2903-1*).

30 Dois compostos, LY294002 e wortmanina (cf. mais adiante) vêm sendo amplamente usados como inibidores da cinase PI3. Estes compostos são inibidores inespecíficos de PI3K, uma vez que não distinguem entre os quatro membros das cinases da Classe I das cinases PI3.



LY 294002



wortmanina

Os valores de IC_{50} da wortmanina contra cada uma das várias cinases PI3 da Classe I PI3 estão na faixa de 1 - 10 nM e os valores de IC_{50} para LY294002 contra cada uma destas cinases PI3 variam entre cerca de 15 - 20 mM (Fruman e al., 1998, *Ann. Rev. Biochem.*, 67, 481-507), e também 5 - 10 mM na cinase proteica CK2 e alguma atividade inibitória em fosfolipases.

A wortmanina é um metabólito fúngico que inibe irreversivelmente a atividade de PI3K ligando-se covalentemente ao domínio catalítico desta enzima. A inibição da atividade de PI3K pela wortmanina elimina a resposta celular subsequente ao fator extracelular (Thelen e al., 1994, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 4960-64). As experiências com wortmanina mostram que a atividade de PI3K em células de linhagem hematopoiética, particularmente neutrófilos, monócitos, e outros tipos de leucócitos, está envolvida em muitas das respostas imunológicas sem memória associadas à inflamação aguda e crônica.

Com base em estudos usando wortmanina, existem evidências de que a função da cinase PI3 também é necessária para alguns aspectos da sinalização de leucócitos através de receptores acoplados à proteína G (Thelen e al., 1994, *acima*). Além disso, também foi mostrado que a wortmanina e LY294002 bloqueiam a migração de neutrófilos e a liberação de superóxidos.

Alguns resultados indicaram que inibidores de PI3K, por exemplo, LY294002, podem aumentar a atividade antitumoral *in vivo* de certos agentes citotóxicos (por exemplo paclitaxel) (Grant, 2003, *Current Drugs*, 6(10), 946-948).

Além disso, uma vez que estes compostos não distinguem entre

as várias isoformas de PI3K, ainda não está claro qual isoforma ou isoformas particulares de PI3K estão envolvidas nesses fenômenos. Inibidores específicos contra membros individuais de uma família de enzimas oferecem ferramentas valiosas para decifrar as funções de cada enzima dependendo da aplicação a uma doença, variando o grau de seletividade para isoformas de PI3K podem ser de interesse.

p110 δ é expressa predominantemente em células de origem hematopoiética tais como leucócitos.

Para avaliar o papel da isoforma δ da subunidade catalítica p110 das PI3Ks, recentemente foram desenvolvidos camundongos deficientes em PI3K δ (Jou e al., 2002, *Molecular and Cellular biology*, 22(4), 8580-8591) e seu fenótipo imunológico específico foi bem-caracterizado (Vanhaesebroeck e al., 2005, *Trends in Biochemical Sciences*, 30(4), 194-204). Essas experiências mostram que os animais deficientes em PI3K δ são viáveis e que uma deficiência em PI3K δ resulta em uma perda muito específica da função do complexo de receptores específico para antígeno de células B, ao passo que a sinalização através dos complexos de receptores de citocinas não é afetado (Jou e al., 2002, *acima*).

Também foi demonstrado que a inativação da isoforma p110 δ da PI3K em mastócitos leva a uma proliferação, adesão e migração *in vitro* defeituosas mediadas pelo fator de célula-tronco, e a uma desgranulação prejudicada induzida por alérgeno-IgE e liberação de citocinas. A inativação de p110 δ protege camundongos contra respostas alérgicas anafiláticas, sugerindo a p110 δ como um alvo para intervenção terapêutica em alergia e patologias associadas a mastócitos (Ali. e al., 2004, *Nature*, 431, 1007-1010).

Os mastócitos mostraram-se uma célula imune única que pode participar em uma variedade de doenças inflamatórias no sistema nervoso (por exemplo esclerose múltipla), na pele, nas articulações assim como nos sistemas cardiopulmonar, intestinal e urinário (Theoharides e al., 2004, *J. of Neuroimmunology*, 146, 1-12).

A grande importância da via de PI3K em algumas doenças bas-

tante disseminadas reforça a necessidade de desenvolver inibidores, inclusive inibidores seletivos, das isozimas PIK, para que as funções de cada isozima possam ser mais bem-caracterizadas.

- Recentemente, foram desenvolvidos os seguintes inibidores de
- 5 PI3K: derivados de tiazol (WO 2005/021519; e WO 04/078754), derivados de tiazolidina (WO 2004/007491 e WO 2004/056820) e derivados de quina-zolinonas (WO 03 /035075).

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

- De acordo com um aspecto da invenção, são fornecidas subs-
- 10 tâncias que são adequadas para o tratamento e/ou a prevenção de distúrbios associados a fosfoinositídeo-3-cinases, PI3Ks, tais como PI3K alfa ou PI3K gama ou PI3K delta.

- De acordo com um outro aspecto da invenção, são fornecidas substâncias que são adequadas para o tratamento e/ou a prevenção de dis-
- 15 túrbios autoimunes e/ou inflamatórios.

De acordo com um outro aspecto da invenção, são fornecidas substâncias que são adequadas para o tratamento e/ou a prevenção de doenças cardiovasculares.

- De acordo com um outro aspecto da invenção, são fornecidas substâncias que são adequadas para o tratamento e/ou a prevenção de distúrbios neurodegenerativos.
- 20

De acordo com um outro aspecto da invenção, são fornecidas substâncias que são adequadas para o tratamento e/ou a prevenção de cânceres.

- De acordo com um outro aspecto da invenção, são fornecidas substâncias que são adequadas para o tratamento e/ou a prevenção de um distúrbio selecionado de infecções bacterianas e virais, alergia, asma, pancreatite, falência múltipla dos órgãos, doenças renais, agregação plaquetária, câncer, transplante, motilidade de espermatozoides, deficiência de eritrócitos, rejeição de enxerto, lesões pulmonares, doenças respiratórias e condições isquêmicas.
- 25
- 30

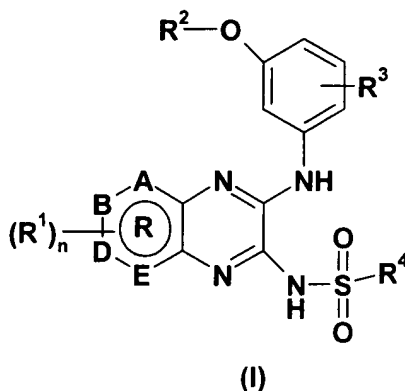
De acordo com um outro aspecto da invenção, são fornecidos

compostos químicos que são capazes de modular, especialmente inibir a atividade ou função de fosfoinositídeo-3-cinases, PI3Ks em estados patológicos em mamíferos, especialmente em humanos.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecida uma nova categoria de formulações farmacêuticas para o tratamento de e/ou doenças mediadas selecionadas de doenças autoimunes, distúrbios inflamatórios, doenças cardiovasculares, distúrbios neurodegenerativos, infecções bacterianas e virais, alergia, asma, pancreatite, falência múltipla dos órgãos, doenças renais, agregação plaquetária, câncer, transplante, motilidade de espermatozoides, deficiência de eritrócitos, rejeição de enxerto, lesões pulmonares, doenças respiratórias e condições isquêmicas.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um método para o tratamento e/ou a prevenção de distúrbios selecionados de doenças autoimunes, distúrbios inflamatórios, doenças cardiovasculares, distúrbios neurodegenerativos, infecções bacterianas e virais, alergia, asma, pancreatite, falência múltipla dos órgãos, doenças renais, agregação plaquetária, câncer, transplante, motilidade de espermatozoides, deficiência de eritrócitos, rejeição de enxerto, lesões pulmonares, doenças respiratórias e condições isquêmicas.

Em um primeiro aspecto, a invenção fornece derivados de pirazina de fórmula (I):



em que n, A, B, D, E, R, R¹, R², R³ e R⁴ estão definidos na descrição detalhada abaixo.

Em um segundo aspecto, a invenção fornece um composto de acordo com a fórmula (I) para uso como medicamento.

Em um terceiro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto de acordo com a fórmula (I) para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de um distúrbio selecionado de doenças autoimunes, distúrbios inflamatórios, doenças cardiovasculares, distúrbios neurodegenerativos, infecções bacterianas e virais, alergia, asma, pancreatite, falência múltipla dos órgãos, doenças renais, agregação plaquetária, câncer, transplante, motilidade de espermatozoides, deficiência de eritrócitos, rejeição de enxerto, lesões pulmonares, doenças respiratórias e condições isquêmicas e outras doenças e distúrbios associados a fosfoinositídeo-3-cinases, PI3Ks, compreendendo PI3K α , γ ou δ .

Em um quarto aspecto, a invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um composto de acordo com a fórmula (I) e um carreador, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em um quinto aspecto, a invenção fornece um método para tratar um paciente que sofre de um distúrbio selecionado de doenças autoimunes, distúrbios inflamatórios, doenças cardiovasculares, distúrbios neurodegenerativos, infecções bacterianas e virais, alergia, asma, pancreatite, falência múltipla dos órgãos, doenças renais, agregação plaquetária, câncer, transplante, motilidade de espermatozoides, deficiência de eritrócitos, rejeição de enxerto, lesões pulmonares, doenças respiratórias e condições isquêmicas e outras doenças e distúrbios associados a fosfoinositídeo-3-cinases, PI3Ks. O método compreende administrar um composto de acordo com a fórmula (I).

Em um sexto aspecto, a invenção fornece métodos de síntese de um composto de acordo com a fórmula (I).

Em um sétimo aspecto, a invenção fornece compostos de acordo com a fórmula (II).

Em um oitavo aspecto, a invenção fornece compostos de acordo com a fórmula (XI).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os parágrafos a seguir oferecem definições das várias porções

químicas que constituem os compostos de acordo com a invenção e aplicam-se uniformemente em todo o relatório descritivo e reivindicações a menos que uma definição apresentada expressamente ofereça uma definição mais ampla.

5 "C₁-C₆-alquila" refere-se a grupos alquila monovalentes com 1 a 6 átomos de carbono. Este termo está exemplificado por grupos tais como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, *terc*-butila, n-hexila e outros. Por analogia, "C₁-C₁₂-alquila" refere-se a grupos alquila monovalentes com 1 a 12 átomos de carbono, incluindo os grupos "C₁-C₆-alquila" e os
10 grupos heptila, octila, nonila, decanoila, undecanoila e dodecanoila e "C₁-C₁₀-alquila" refere-se a grupos alquila monovalentes com 1 a 10 átomos de carbono, "C₁-C₈-alquila" refere-se a grupos alquila monovalentes com 1 a 8 átomos de carbono e "C₁-C₅-alquila" refere-se a grupos alquila monovalentes com 1 a 5 átomos de carbono.

15 "Heteroalquila" refere-se a C₁-C₁₂-alquila, de preferência C₁-C₆-alquila, em que pelo menos um carbono foi substituído por um heteroátomo selecionado de O, N ou S, incluindo 2-metóxi etila.

"Arla" refere-se a um grupo carbocíclico aromático insaturado com 6 a 14 átomos de carbono tendo um único anel (*por exemplo*, fenila) ou
20 vários anéis cem quensados (*por exemplo*, naftila). Arila inclui fenila, naftila, fenantrenila e outros.

"C₁-C₆-alquila arila" refere-se a grupos arila com um substituinte C₁-C₆-alquila, incluindo metila fenila, etila fenila e outros.

"Arla C₁-C₆-alquila" refere-se a grupo C₁-C₆-alquila com um
25 substituinte arila, incluindo 3-fenilpropanoila, benzila e outros.

"Heteroarila" refere-se a um grupo heteroaromático monocíclico, ou a um grupo heteroaromático bicíclico ou tricíclico de anel fundido. Exemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluem piridila, pirrolila, pirimidinila, furila, tienila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, pirazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, 1,3,4-triazinila, 1,2,3-triazinila, benzofurila, [2,3-dihidro]benzofurila, isobenzofurila, benzotienila, benzotria-

zolila, isobenzotienila, indolila, isoindolila, 3H-indolila, benzimidazolila, imidazo[1,2-a]piridila, benzotiazolila, benzoxazolila, quinolizinila, quinazolinila, ptalazinila, quinoxalinila, cinolinila, naptiridinila, pirido[3,4-b]piridila, pirido[3,2-b]piridila, pirido[4,3-b]piridila, quinolila, isoquinolila, tetrazolila, 5,6,7,8-tetra-
 5 hidroquinolila, 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolila, purinila, pteridinila, carbazolila, xantenila ou benzoquinolial opcionalmente substituídas.

"C₁-C₆-alquila heteroarila" refere-se a grupos heteroarila com um substituinte C₁-C₆-alquila, incluindo metila furila e outros.

10 "Heteroarila C₁-C₆-alquila" refere-se a grupos C₁-C₆-alquila com um substituinte heteroarila, incluindo furila metila e outros.

"C₂-C₆-alquenila" refere-se a grupos alquenila de preferência com 2 a 6 átomos de carbono e com pelo menos 1 ou 2 pontos de insaturação alquenila. Grupos alquenila preferidos incluem etenila (-CH=CH₂), n-2-propenila (alil, -CH₂CH=CH₂) e outros.

15 "C₂-C₆-alquenila arila" refere-se a grupos arila com um substituinte C₂-C₆-alquenila, incluindo vinila fenila e outros.

"Arila C₂-C₆-alquenila" refere-se a grupos C₂-C₆-alquenila com um substituinte arila, incluindo fenila vinila e outros.

20 "C₂-C₆-alquenila heteroarila" refere-se a grupos heteroarila com um substituinte C₂-C₆-alquenila, incluindo vinila piridinila e outros.

"Heteroarila C₂-C₆-alquenila" refere-se a grupos C₂-C₆-alquenila com um substituinte heteroarila, incluindo piridinila vinila e outros.

25 "C₂-C₆-alquinila" refere-se a grupos alquinila de preferência com 2 a 6 átomos de carbono e com pelo menos 1 - 2 pontos de insaturação alquinila, grupos alquinila preferidos incluem etinila (-C≡CH), propargila (-CH₂C≡CH), e outros.

30 "C₃-C₈-cicloalquila" refere-se a um grupo carbocíclico saturado com 3 a 8 átomos de carbono tendo um único anel (*por exemplo*, ciclohexila) ou vários anéis com quensados (*por exemplo*, norbornila). C₃-C₈-cicloalquila inclui ciclopentila, ciclo-hexila, norbornila e outros.

"Heterocicloalquila" refere-se a um grupo C₃-C₈-cicloalquila de acordo com a definição acima, no qual até 3 átomos de carbono são substi-

tuídos por heteroátomos escolhidos do grupo que consiste em O, S, NR, R sendo definido como hidrogênio ou metila. Heterocicloalquila inclui pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetra-hidrofurano e outros.

5 "C₁-C₆-alquila cicloalquila" refere-se a grupos C₃-C₈-cicloalquila com um substituinte C₁-C₆-alquila, incluindo metila ciclopentila e outros.

"Cicloalquila C₁-C₆-alquila" refere-se a grupos C₁-C₆-alquila com um substituinte C₃-C₈-cicloalquila, incluindo 3-ciclopentila propila e outros.

10 "C₁-C₆-alquila heterocicloalquila" refere-se a grupos heterocicloalquila com um substituinte C₁-C₆-alquila, incluindo 1-metilpiperazina e outros.

"Heterocicloalquila C₁-C₆-alquila" refere-se a grupos C₁-C₆-alquila com um substituinte heterocicloalquila, incluindo 4-metila piperidila e outros.

"Carbóxi" refere-se ao grupo -C(O)OH.

15 "Carbóxi C₁-C₆-alquila" refere-se a grupos C₁-C₆-alquila com um substituinte carbóxi, incluindo 2-carboxietila e outros.

"Acila" refere-se ao grupo -C(O)R em que R inclui H, "C₁-C₁₂-alquila", de preferência "C₁-C₆-alquila", "arila", "heteroarila", "C₃-C₈-cicloalquila", "heterocicloalquila", "arila C₁-C₆-alquila", "heteroarila C₁-C₆-alquila", "C₃-C₈-cicloalquila C₁-C₆-alquila" ou "heterocicloalquila C₁-C₆-alquila".

"Acila C₁-C₆-alquila" refere-se a grupos C₁-C₆-alquila com um substituinte acila, incluindo acetila, 2-acetiletila e outros.

25 "Acila arila" refere-se a grupos arila com um substituinte acila, incluindo 2-acetilfenila e outros.

"Acilóxi" refere-se ao grupo -OC(O)R em que R inclui H, "C₁-C₆-alquila", "C₂-C₆-alquenila", "C₂-C₆-alquinila", "C₃-C₈-cicloalquila", "heterocicloalquila", "arila", "heteroarila", "arila C₁-C₆-alquila" ou "heteroarila C₁-C₆-alquila", "arila C₂-C₆-alquenila", "heteroarila C₂-C₆-alquenila", "arila C₂-C₆-alquinila", "heteroarila C₂-C₆-alquinila", "cicloalquila C₁-C₆-alquila", "heterocicloalquila C₁-C₆-alquila".

"Acilóxi C₁-C₆-alquila" refere-se a grupos C₁-C₆-alquila com um

substituinte acilóxi, incluindo éster etílico do ácido propiônico e outros.

"Alcóxi" refere-se ao grupo $-O-R$ em que R inclui "C₁-C₆-alquila" ou "arila" ou "heteroarila" ou "arila C₁-C₆-alquila" ou "heteroarila C₁-C₆-alquila". Grupos alcóxi preferidos incluem por exemplo, metóxi, etóxi, fenóxi e outros.

"Alcóxi C₁-C₆-alquila" refere-se a grupos alcóxi com um substituinte C₁-C₆-alquila, incluindo metóxi, metoxietila e outros.

"Alcoxycarbonila" refere-se ao grupo $-C(O)OR$ em que R inclui H, "C₁-C₆-alquila" ou "arila" ou "heteroarila" ou "arila C₁-C₆-alquila" ou "heteroarila C₁-C₆-alquila" ou "heteroalquila".

"Alcoxycarbonila C₁-C₆-alquila" refere-se a grupos C₁-C₅-alquila com um substituinte alcoxycarbonila, incluindo 2-(benziloxycarbonila)etila e outros.

"Aminocarbonila" refere-se ao grupo $-C(O)NRR'$ em que cada R, R' inclui independentemente hidrogênio ou C₁-C₆-alquila ou arila ou heteroarila ou "arila C₁-C₆-alquila" ou "heteroarila C₁-C₆-alquila", incluindo N-fenila formamida.

"Aminocarbonila C₁-C₆-alquila" refere-se a grupos C₁-C₆-alquila com um substituinte aminocarbonila, incluindo 2-(dimetilaminocarbonila)etila, N-etila acetamida, N,N-Dietil-acetamida e outros.

"Acilamino" refere-se ao grupo $-NRC(O)R'$ em que cada R, R' é independentemente hidrogênio, "C₁-C₆-alquila", "C₂-C₆-alquenila", "C₂-C₆-alquinila", "C₃-C₈-cicloalquila", "heterocicloalquila", "arila", "heteroarila", "arila C₁-C₆-alquila" ou "heteroarila C₁-C₆-alquila", "arila C₂-C₆-alquenila", "heteroarila C₂-C₆-alquenila", "arila C₂-C₆-alquinila", "heteroarila C₂-C₆-alquinila", "cicloalquila C₁-C₆-alquila", "heterocicloalquila C₁-C₆-alquila".

"Acilamino C₁-C₆-alquila" refere-se a grupos C₁-C₆-alquila com um substituinte acilamino, incluindo 2-(propionilamino)etila e outros.

"Ureído" refere-se ao grupo $-NRC(O)NR'R''$ em que cada R, R', R'' é independentemente hidrogênio, "C₁-C₆-alquila", "C₂-C₆-alquenila", "C₂-C₆-alquinila", "C₃-C₈-cicloalquila", "heterocicloalquila", "arila", "heteroarila", "arila C₁-C₆-alquila" ou "heteroarila C₁-C₆-alquila", "arila C₂-C₆-alquenila",

"heteroarila C₂-C₆-alquenila", "arila C₂-C₆-alquinila", "heteroarila C₂-C₆-alquinila", "cicloalquila C₁-C₆-alquila", "heterocicloalquila C₁-C₆-alquila", e em que R' e R", junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, podem opcionalmente formar um anel heterocicloalquila de 3 - 8 membros.

- 5 "Ureído C₁-C₆-alquila" refere-se ao grupo C₁-C₆-alquila com um substituinte ureído, incluindo 2-(N'-metilureído)etila e outros.

"Carbamato" refere-se ao grupo -NRC(O)OR' em que cada R, R' é independentemente hidrogênio, "C₁-C₆-alquila", "C₂-C₆-alquenila", "C₂-C₆-alquinila", "C₃-C₈-cicloalquila", "heterocicloalquila", "arila", "heteroarila",
 10 "C₁-C₆-alquila arila" ou "heteroarila C₁-C₆-alquila", "arila C₂-C₆-alquenila", "heteroarila C₂-C₆-alquenila", "arila C₂-C₆-alquinila", "heteroarila C₂-C₆-alquinila", "cicloalquila C₁-C₆-alquila", "heterocicloalquila C₁-C₆-alquila".

"Amino" refere-se ao grupo -NRR' em que cada R, R' é independentemente hidrogênio ou "C₁-C₆-alquila" ou "arila" ou "heteroarila" ou
 15 "C₁-C₆-alquila arila" ou "C₁-C₆-alquila heteroarila", ou "cicloalquila", ou "heterocicloalquila", e em que R e R', junto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, podem opcionalmente formar um anel heterocicloalquila de 3 - 8 membros.

"Amino C₁-C₆-alquila" refere-se ao grupo C₁-C₅-alquila com um substituinte amino, incluindo 2-(1-pirrolidinila)etila e outros.
 20

"Amônio" refere-se a um grupo positivamente carregado - N⁺RR'R", em que cada R, R', R" é independentemente "C₁-C₆-alquila" ou "C₁-C₆-alquila arila" ou "C₁-C₆-alquila heteroarila", ou "cicloalquila", ou "heterocicloalquila", e em que R and R', junto com o átomo de nitrogênio ao qual
 25 estão ligados, podem opcionalmente formar um anel heterocicloalquila de 3 - 8 membros.

"Amônio C₁-C₆-alquila" refere-se a grupos C₁-C₆-alquila com um substituinte amônio, incluindo 1-etilpirrolidínio e outros.

"Halogênio" refere-se a átomos de flúor, cloro, bromo e iodo.

30 "Sulfonilóxi" refere-se a um grupo -OSO₂-R em que R é selecionado de H, "C₁-C₆-alquila", "C₁-C₆-alquila" substituído com halogênios, *por exemplo*, um grupo -OSO₂-CF₃, "C₂-C₆-alquenila", "C₂-C₆-alquinila", "C₃-

C₈-cicloalquila", "heterocicloalquila", "arila", "heteroarila", "arila C₁-C₆-alquila" ou "heteroarila C₁-C₆-alquila", "arila C₂-C₆-alquenila", "heteroarila C₂-C₆-alquenila", "arila C₂-C₆-alquinila", "heteroarila C₂-C₆-alquinila", "cicloalquila C₁-C₆-alquila", "heterocicloalquila C₁-C₆-alquila".

- 5 "Sulfonilóxi C₁-C₆-alquila" refere-se a grupos C₁-C₆-alquila com um substituinte sulfonilóxi, incluindo 2-(metilsulfonilóxi)etila e outros.

"Sulfonila" refere-se ao grupo "-SO₂-R" em que R é selecionado de H, "arila", "heteroarila", "C₁-C₆-alquila", "C₁-C₆-alquila" substituído com halogênios, *por exemplo*, um grupo -SO₂-CF₃, "C₂-C₆-alquenila", "C₂-C₆-alquinila", "C₃-C₈-cicloalquila", "heterocicloalquila", "arila", "heteroarila", "arila C₁-C₆-alquila" ou "heteroarila C₁-C₆-alquila", "arila C₂-C₆-alquenila", "heteroarila C₂-C₆-alquenila", "arila C₂-C₆-alquinila", "heteroarila C₂-C₆-alquinila", "cicloalquila C₁-C₆-alquila", "heterocicloalquila C₁-C₆-alquila".

- 15 "Sulfonila C₁-C₆-alquila" refere-se a grupos C₁-C₅-alquila com um substituinte sulfonila, incluindo 2-(metilsulfonila)etila e outros.

"Sulfinila" refere-se a um grupo "-S(O)-R" em que R é selecionado de H, "C₁-C₆-alquila", "C₁-C₆-alquila" substituído com halogênios, *por exemplo*, um grupo -SO-CF₃, "C₂-C₆-alquenila", "C₂-C₆-alquinila", "C₃-C₈-cicloalquila", "heterocicloalquila", "arila", "heteroarila", "arila C₁-C₆-alquila" ou "heteroarila C₁-C₆-alquila", "arila C₂-C₆-alquenila", "heteroarila C₂-C₆-alquenila", "arila C₂-C₆-alquinila", "heteroarila C₂-C₆-alquinila", "cicloalquila C₁-C₆-alquila", "heterocicloalquila C₁-C₆-alquila".

"Sulfinila C₁-C₆-alquila" refere-se a grupos C₁-C₆-alquila com um substituinte sulfinila, incluindo 2-(metilsulfinila)etila e outros.

- 25 "Sulfanila" refere-se a grupos -S-R em que R inclui H, "C₁-C₆-alquila", "C₁-C₆-alquila" substituído com halogênios, *por exemplo*, um grupo -SO-CF₃, "C₂-C₆-alquenila", "C₂-C₆-alquinila", "C₃-C₈-cicloalquila", "heterocicloalquila", "arila", "heteroarila", "arila C₁-C₆-alquila" ou "heteroarila C₁-C₆-alquila", "arila C₂-C₆-alquenila", "heteroarila C₂-C₆-alquenila", "arila C₂-C₆-alquinila", "alquinheteroarila C₂-C₆", "cicloalquila C₁-C₆-alquila", "heterocicloalquila C₁-C₆-alquila". Grupos sulfanila preferidos incluem metilsulfanila, etilsulfanila, e outros.

"Sulfanila C₁-C₆-alquila" refere-se a grupos C₁-C₅-alquila com um substituinte sulfanila, incluindo 2-(etilsulfanila)etila e outros.

"Sulfonilamino" refere-se a um grupo -NRSO₂-R' em que cada R, R' inclui independentemente hidrogênio, "C₁-C₆-alquila", "C₂-C₆-alquenila", "C₂-C₆-alquinila", "C₃-C₈-cicloalquila", "heterocicloalquila", "arila", "heteroarila", "arila C₁-C₆-alquila" ou "heteroarila C₁-C₆-alquila", "arila C₂-C₆-alquenila", "heteroarila C₂-C₆-alquenila", "arila C₂-C₆-alquinila", "heteroarila C₂-C₆-alquinila", "cicloalquila C₁-C₆-alquila", "heterocicloalquila C₁-C₆-alquila".

10 "Sulfonilamino C₁-C₆-alquila" refere-se a grupos C₁-C₆-alquila com um substituinte sulfonilamino, incluindo 2-(etilsulfonilamino)etila e outros.

"Aminossulfonila" refere-se a um grupo -SO₂-NRR' em que cada R, R' inclui independentemente hidrogênio, "C₁-C₆-alquila", "C₂-C₆-alquenila", "C₂-C₆-alquinila", "C₃-C₈-cicloalquila", "heterocicloalquila", "arila", "heteroarila", "arila C₁-C₆-alquila" ou "heteroarila C₁-C₆-alquila", "arila C₂-C₆-alquenila", "heteroarila C₂-C₆-alquenila", "arila C₂-C₆-alquinila", "heteroarila C₂-C₆-alquinila", "cicloalquila C₁-C₆-alquila", "heterocicloalquila C₁-C₆-alquila".

20 "Aminossulfonila C₁-C₆-alquila" refere-se a grupos C₁-C₆-alquila com um substituinte aminossulfonila, incluindo 2-(ciclohexilaminossulfonila)etila e outros.

"Substituído ou não-substituído": a menos que de alguma forma imposto pela definição do substituinte individual, os grupos descritos acima, como os grupos "alquenila", "alquinila", "arila", "heteroarila", "cicloalquila", "heterocicloalquila" etc. podem ser opcionalmente substituídos com 1 a 5 substituintes selecionados do grupo que consiste em "C₁-C₆-alquila", "C₂-C₆-alquenila", "C₂-C₆-alquinila", "cicloalquila", "heterocicloalquila", "C₁-C₆-alquila arila", "C₁-C₆-alquila heteroarila", "C₁-C₆-alquila cicloalquila", "C₁-C₆-alquila heterocicloalquila", "amino", "amônio", "acila", "acilóxi", "acilamino", "amino-carbonila", "alcoxicarbonila", "ureído", "arila", "carbamato", "heteroarila", "sulfinila", "sulfonila", "alcóxi", "sulfanila", "halogênio", "carbóxi", tri-halometila,

ciano, hidróxi, mercapto, nitro, e outros.

"Substituído" refere-se a grupos substituídos com 1 a 5 substituintes selecionados do grupo que consiste em "C₁-C₆-alquila", "C₂-C₆-alquenila", "C₂-C₆-alquinila", "cicloalquila", "heterocicloalquila", "C₁-C₆-alquila arila", "C₁-C₆-alquila heteroarila", "C₁-C₆-alquila cicloalquila", "C₁-C₆-alquila heterocicloalquila", "amino", "aminossulfonila", "amônio", "acila amino", "amino carbonila", "arila", "heteroarila", "sulfinila", "sulfonila", "alcóxi", "alcóxi carbonila", "carbamato", "sulfanila", "halogênio", tri-halometila, ciano, hidróxi, mercapto, nitro, e outros.

"Sais ou complexos farmacêuticamente aceitáveis" refere-se a sais ou complexos dos compostos de fórmula (I) identificados acima que retêm a atividade biológica desejada. Exemplos de tais sais incluem, porém sem limitação, sais de adição de ácido formados com ácidos inorgânicos (por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, e outros), e sais formados com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tânico, ácido pâmico, ácido algínico, ácido poliglutâmico, ácido naftalenosulfônico, ácido naftalenodissulfônico e ácido poligalacturônico. Tais compostos também podem ser administrados como sais quaternários farmacêuticamente aceitáveis conhecidos pelo versado na técnica, que incluem especificamente o sal de amônio quaternário da fórmula $-NR,R',R''^+ Z^-$, em que R, R', R'' é independentemente hidrogênio, alquila, ou benzila, C₁-C₆-alquila, C₂-C₆-alquenila, C₂-C₆-alquinila, C₁-C₆-alquila arila, C₁-C₆-alquila heteroarila, cicloalquila, heterocicloalquila, e Z é um contraíon, incluindo cloreto, brometo, iodeto, -O-alquila, toluenossulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato, ou carboxilato (tal como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartarato, ascorbato, cinamoato, mandeloato, e difenilacetato).

Também estão compreendidos sais formados por reação de compostos de fórmula (I) com bases orgânicas ou inorgânicas tais como hidróxido, carbonato ou bicarbonato de um cátion metálico tais como aque-

les selecionados do grupo que consiste em metais alcalinos (sódio, potássio ou lítio), metais alcalinos-terrosos (por exemplo cálcio ou magnésio), ou com uma alquila amina primária, secundária ou terciária orgânica. Sais de amina derivados de metila amina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, morfolina, amônio, N-metil-D-glucamina, N,N'-bis(fenilmetila)-1,2-etanodiamina, trometamina, etanolamina, dietanolamina, etilenodiamina, N-metilmorfolina, procaína, piperidina, piperazina e outros são considerados dentro do escopo da presente invenção.

"Derivado farmaceuticamente aceitável" refere-se a qualquer composto que, ao ser administrado ao receptor, é capaz de proporcionar direta ou indiretamente a atividade descrita nesta invenção. O termo "indiretamente" também abrange pró-fármacos que podem ser convertidos na forma ativa do fármaco por enzimas endógenas ou pelo metabolismo.

Foi agora descoberto que os compostos da presente invenção são moduladores das fosfatoinositídeos 3-cinases (PI3Ks), compreendendo PI3K α , γ ou δ . Quando a enzima fosfatoinositídeos 3-cinase (PI3K) é inibida pelos compostos da presente invenção, a PI3K fica incapaz de exercer seus efeitos enzimáticos, biológicos e/ou farmacológicos.

Os compostos da presente invenção são portanto úteis no tratamento e na prevenção de distúrbios autoimunes e/ou doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, infecções bacterianas ou virais, alergia, asma, pancreatite, falência múltipla dos órgãos, doenças renais, agregação plaquetária, câncer, transplante, motilidade de espermatozoides, deficiência de eritrócitos, rejeição de enxerto ou lesões pulmonares.

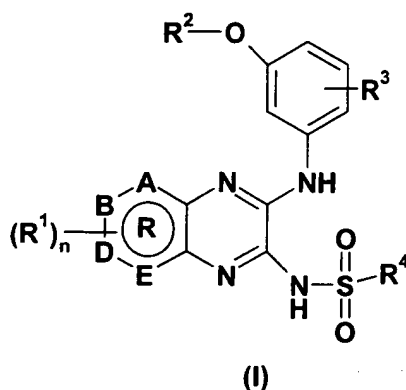
A fórmula geral (I) de acordo com a presente invenção também compreende seus tautômeros, seus isômeros geométricos, suas formas opticamente ativas como enantiômeros, diastereômeros e suas formas de racemato, assim como sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Os sais farmaceuticamente aceitáveis preferidos da fórmula (I) são sais de adição de base formados por reação de compostos de fórmula (I) com bases farmaceuticamente aceitáveis como hidróxidos de sódio, potássio ou cálcio,

amônio ou N-metil-D-glucamina.

Os compostos de acordo com a fórmula (I) são adequados para modulação, principalmente a inibição da atividade de fosfatoinositídeos 3-cinases (PI3K). Acredita-se portanto que os compostos da presente invenção também são particularmente úteis para o tratamento e/ou a prevenção de distúrbios que são mediados por PI3Ks, particularmente PI3K α e/ou PI3K γ e/ou PI3K δ . O referido tratamento envolve a modulação – notavelmente a inibição ou a infra-regulação – das fosfatoinositídeos 3-cinases.

Os compostos de fórmula (I) são adequados para uso como medicamento.

Em uma modalidade, a invenção fornece derivados de pirazina de fórmula (I):



em que:

A, B, D e E são independentemente selecionados de C e N, de modo que o anel R é um anel aromático estável, incluindo fenil opcionalmente substituída e piridinial opcionalmente substituída;

R¹ é selecionado de H; halogênio, incluindo cloro; nitro; C₁-C₆-alquil opcionalmente substituída, incluindo metila; C₂-C₆-alquenal opcionalmente substituída e C₂-C₆-alquinial opcionalmente substituída;

R² é selecionado de H; C₁-C₆-alquil opcionalmente substituída, incluindo metila; C₂-C₆-alquenal opcionalmente substituída e C₂-C₆-alquinial opcionalmente substituída;

R³ é selecionado de H; halo, incluindo cloro; C₁-C₆-alquil opcionalmente substituída; C₂-C₆-alquenal opcionalmente substituída; C₂-C₆-alquinial opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, inclu-

indo metóxi; arial opcionalmente substituída; heteroarial opcionalmente substituída, incluindo pirrolila;

R^4 é selecionado de C_1 - C_6 -alquial opcionalmente substituída, incluindo metila, etila, butila, propila, carbóxi C_1 - C_6 -alquila (por exemplo ácido butanoico), alcoxycarbonila C_1 - C_6 -alquila (por exemplo metil-4-butanoato);

5 C_2 - C_6 -alquenal opcionalmente substituída; C_2 - C_6 -alquinial opcionalmente substituída; arial opcionalmente substituída, incluindo fenial opcionalmente substituída tal como ciano fenila (por exemplo 4-ciano fenila, 2-ciano fenila, 3-ciano fenila), fenila, halo fenila tal como fluoroofenila (por exemplo 3-

10 fluoroofenila, 4-fluoroofenila, 2-fluoroofenila), cloro fenila (por exemplo 2-cloro fenila, 3-cloro fenila), 4-cloro fenila), iodo fenila (por exemplo 4-iodo fenila) e bromo fenila (por exemplo 4-bromo fenila), sulfonila fenila (por exemplo 4-metila sulfonila fenila, 3-metila sulfonila fenila), C_1 - C_6 -alquila fenial opcionalmente substituída (por exemplo 4-metila fenila, 3-metila fenila, 4-

15 trifluorometila fenila), carbóxi fenila (por exemplo ácido 3-benzoico, ácido 4-benzoico, ácido 3-propanoico fenila), acila amino fenial opcionalmente substituída (3-metila acetamida fenila), alcóxi fenial opcionalmente substituída (por exemplo 4-metóxi fenila, 3-metóxi fenila), acila fenial opcionalmente substituída (por exemplo 4-acetila fenila), alcoxycarbonila C_1 - C_6 -alquila fenila

20 (por exemplo metila 3-propanoato de fenila, metil-4-benzoato, metil-3-benzoato, heteroarial opcionalmente substituída, incluindo imidazolial opcionalmente substituída (por exemplo 1-metila imidazolila, 1,2-dimetil-imidazol-5-ila), tiofenial opcionalmente substituída tal como halo tiofenila (por exemplo 5-bromo-tiofenila, 4,5-dicloro tiofenila), tiofen-3-ila, carbóxi tiofenila (por

25 exemplo ácido tiofeno-2-carboxílico), alcoxycarbonila C_1 - C_6 -alquila tiofenila (por exemplo metil-3-tiofeno-2-carboxilato) e alcoxycarbonila tiofenila (por exemplo metila 3-tiofen-2-ila), piridinial opcionalmente substituída (por exemplo 6-mórfolin-4-il-piridin-3-ila), pirazolial opcionalmente substituída tal como halo pirazolila (por exemplo 5-cloro-1,3 dimetil-pirazol-4-ila), anel heteroarila opcionalmente fundido tal como dihidro-benzodioxinial opcionalmente

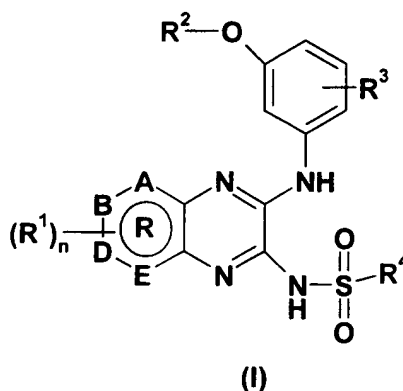
30 substituída (por exemplo 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinila), oxo dihidro-benzotiazolial opcionalmente substituída (por exemplo 3-metil-2-oxo-2,3-

dihidro-1,3-benzothiazolila), dihidro-benzotiadiazolial opcionalmente substituída (por exemplo 2,1,3-benzotiadiazolila), benzoxadiazolial opcionalmente substituída (por exemplo 2,1,3-benzoxadiazol-4-ila); C₃-C₈ cicloalquial opcionalmente substituída; heterocicloalquial opcionalmente substituída, incluindo
 5 pirrolidinial opcionalmente substituída; arila C₁-C₆-alquial opcionalmente substituída; heteroarila C₁-C₆-alquial opcionalmente substituída, incluindo C₁-C₆-alquila piridinial opcionalmente substituída tal como piridinila metila (por exemplo piridinil-3-metila, piridinil-2-metila); C₃-C₈ cicloalquila C₁-C₆-alquial opcionalmente substituída; heterocicloalquila C₁-C₆-alquial opcionalmente substituída;
 10 arila C₂-C₆-alquenal opcionalmente substituída, incluindo fenila etilenila; heteroarila C₂-C₆-alquenal opcionalmente substituída;

n é um número inteiro selecionado de 0, 1, 2, 3 e 4;

assim como seus isômeros geométricos, suas formas opticamente ativas as enantiômeros, diastereômeros, tautômeros e suas formas racemato, assim como sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos para uso
 15 como medicamento.

Em uma outra modalidade, a invenção fornece derivados de pirazina de fórmula (I):



em que:

20 A, B, D e E são independentemente selecionados de C e N, de modo que o anel R é um anel aromático estável, incluindo fenial opcionalmente substituída e piridinial opcionalmente substituída;

R¹ é selecionado de H; halogênio, incluindo cloro; nitro; C₁-C₆-alquial opcionalmente substituída, incluindo metila; C₂-C₆-alquenal opcionalmente substituída e C₂-C₆-alquinal opcionalmente substituída;
 25

R^2 é selecionado de H; C_1 - C_6 -alquial opcionalmente substituída, incluindo metila; C_2 - C_6 -alquenal opcionalmente substituída e C_2 - C_6 -alquinial opcionalmente substituída;

5 R^3 é selecionado de H; halo, incluindo cloro; C_1 - C_6 -alquial opcionalmente substituída; C_2 - C_6 -alquenal opcionalmente substituída; C_2 - C_6 -alquinial opcionalmente substituída, alcóxi opcionalmente substituído, incluindo metóxi; arial opcionalmente substituída; heteroarial opcionalmente substituída, incluindo pirrolila;

10 R^4 é selecionado de C_1 - C_6 -alquial opcionalmente substituída, incluindo metila, etila, butila, propila, carbóxi C_1 - C_6 -alquila (por exemplo ácido butanoico), alcóxicarbonila C_1 - C_6 -alquila (por exemplo metil-4-butanoato); C_2 - C_6 -alquenal opcionalmente substituída; C_2 - C_6 -alquinial opcionalmente substituída; arial opcionalmente substituída, incluindo fenial opcionalmente substituída tal como ciano fenila (por exemplo 4-ciano fenila, 2-ciano fenila, 15 3-ciano fenila), fenila, halo fenila tal como fluoroofenila (por exemplo 3-fluoroofenila, 4-fluoroofenila, 2-fluoroofenila), cloro fenila (por exemplo 2-cloro fenila, 3-cloro fenila), 4-cloro fenila), iodo fenila (por exemplo 4-iodo fenila) e bromo fenila (por exemplo 4-bromo fenila), sulfonila fenila (por exemplo 4-metila sulfonila fenila, 3-metila sulfonila fenila), C_1 - C_6 -alquila fenial 20 opcionalmente substituída (por exemplo 4-metila fenila, 3-metila fenila, 4-trifluorometila fenila), carbóxi fenila (por exemplo ácido 3-benzoico, ácido 4-benzoico, ácido 3-propanoico fenila), acila amino fenial opcionalmente substituída (3-metila acetamida fenila), alcóxi fenial opcionalmente substituída (por exemplo 4-metóxi fenila, 3-metóxi fenila), acila fenial opcionalmente substituída (por exemplo 4-acetila fenila), alcóxicarbonila C_1 - C_6 -alquila fenila (por 25 exemplo metila 3-propanoato de fenila, metil-4-benzoato, metil-3-benzoato); heteroarial opcionalmente substituída, incluindo imidazolial opcionalmente substituída (por exemplo 1-metila imidazolila, 1,2-dimetil-imidazol-5-ila), tiofenial opcionalmente substituída tal como halo tiofenila (por exemplo 5-bromo-tiofenila, 4,5-dicloro tiofenila), tiofen-3-ila, carbóxi tiofenila (por exemplo ácido tiofeno-2-carboxílico), alcóxicarbonila C_1 - C_6 -alquila tiofenila (por exemplo metil-3-tiofeno-2-carboxilato) e alcóxicarbonila tiofenila (por exem-

plo metila 3-tiofen-2-ila), piridinial opcionalmente substituída (por exemplo 6-morfolin-4-il-piridin-3-ila), pirazolia opcionalmente substituída tal como halo pirazolia (por exemplo 5-cloro-1,3 dimetil-pirazol-4-ila), anel heteroarila opcionalmente fundido tal como dihidro-benzodioxinial opcionalmente substituída (por exemplo 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinila), dihidro-benzotiazolia opcionalmente substituída (por exemplo 3-metil-2,3-dihidro-1,3 benzotiazolia), dihidro-benzotiadiazolia opcionalmente substituída (por exemplo 2,1,3-benzotiadiazolia), benzoxadiazolia opcionalmente substituída (por exemplo 2,1,3-benzoxadiazol-4-ila); C₃-C₈ cicloalquia opcionalmente substituída; heterocicloalquia opcionalmente substituída, incluindo pirrolidinial opcionalmente substituída; arila C₁-C₆-alquia opcionalmente substituída; heteroarila C₁-C₆-alquia opcionalmente substituída, incluindo C₁-C₆-alquila piridinial opcionalmente substituída tal como piridinila metila (por exemplo piridinil-3-metila, piridinil-2-metila); C₃-C₈ cicloalquila C₁-C₆-alquia opcionalmente substituída; heterocicloalquila C₁-C₆-alquia opcionalmente substituída; arila C₂-C₆-alquenal opcionalmente substituída, incluindo fenila etilenila; heteroarila C₂-C₆-alquenal opcionalmente substituída;

n é um número inteiro selecionado de 0, 1, 2, 3 e 4;

com a primeira condição de que quando R⁴ é tiofenila, ele não é um grupo selecionado de tiofenila não-substituída, cloro-5- tiofenila não-substituída ou bromo-5- tiofenila não-substituída;

com a segunda condição de que quando R⁴ é um fenila, ele é um fenila monossustituído que não é selecionado do grupo que consiste em: p-bromo fenila, p-metóxi fenila, p-etóxi fenila, o-, m- ou p-cloro fenila; m- ou p-metila fenila; o- ou p- flúor fenila; o-CF₃-fenila; p- ou m-nitro fenila; p-NHAc-fenila e p-amino fenila; ou ele é um fenila multi-substituído, que não é um fenila bissustituído não-substituído selecionado do grupo que consiste em: m-,p-dimetila fenila; m-,m-dimetila fenila; o-,p-dimetila fenila; o-,m-dimetila fenila; o-metila p-flúor fenila; m-,m-dicloro fenila; o-,m-dicloro fenila; p-cloro m-nitro fenila; o-etóxi m-bromo-fenila;

com a condição final de que em que R⁴ é uma 1,4 benzodioxina ele não é uma benzodioxina substituída;

assim como seus isômeros geométricos, suas formas opticamente ativas as enantiômeros, diastereômeros, tautômeros e suas formas racemato, assim como sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos;

Em uma modalidade específica, a invenção fornece derivados de pirazina de fórmula (I) em que R^1 é selecionado de H e halogênio, incluindo cloro.

Em uma outra modalidade específica, a invenção fornece derivados de pirazina de fórmula (I) em que R^2 é metila.

Em uma outra modalidade específica, a invenção fornece derivados de pirazina de fórmula (I) em que R^3 é selecionado de H e alcóxi opcionalmente substituído, incluindo metóxi.

Em uma outra modalidade específica, a invenção fornece derivados de pirazina de fórmula (I) em que R^3 é selecionado de halo, incluindo cloro, arial opcionalmente substituída e heteroarial opcionalmente substituída, incluindo pirrolila.

Em uma outra modalidade específica, a invenção fornece derivados de pirazina de fórmula (I) em que R^4 é selecionado de C_1 - C_6 -alquil opcionalmente substituída, C_2 - C_6 -alquenal opcionalmente substituída, C_2 - C_6 -alquinil opcionalmente substituída, arila C_1 - C_6 -alquil opcionalmente substituída e heteroarila C_1 - C_6 -alquil opcionalmente substituída.

Em uma outra modalidade específica, a invenção fornece derivados de pirazina de fórmula (I) em que R^4 é selecionado de arial opcionalmente substituída e heteroarial opcionalmente substituída.

Em uma outra modalidade específica, a invenção fornece derivados de pirazina de fórmula (I) em que A, B, D e E são C.

Em ainda uma outra modalidade específica, a invenção fornece derivados de pirazina de fórmula (I) em que A é N; B, D e E são C.

Em ainda uma outra modalidade específica, a invenção fornece derivados de pirazina de fórmula (I) em que A, B e E são C; D é N.

Em uma outra modalidade específica, a invenção fornece derivados de pirazina de fórmula (I) em que R^1 é selecionado de H e halogênio; R^2 é metila; R^3 é selecionado de H e alcóxi opcionalmente substituído; R, n,

R^4 , A, B, D e E são como definidos acima.

Em uma outra modalidade específica, a invenção fornece derivados de pirazina de fórmula (I) em que R^1 é selecionado de H e halogênio; R^2 é metila; R^3 é selecionado de H e alcóxi opcionalmente substituído; A, B, D e E são C; R, n e R^4 são como definidos acima.

Em uma outra modalidade específica, a invenção fornece derivados de pirazina de fórmula (I)

em que R^1 é H; R^2 é metila; R^3 é selecionado de H e alcóxi; n é 3; A, B, D e E são independentemente selecionados de C e N, de modo que o anel R é piridinial opcionalmente substituída; R^4 é como definido acima.

Os compostos da presente invenção incluem em particular aqueles do grupo que consiste em:

Exemplo N°	Nome
1	4-ciano-N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila} benzenossulfonamida;
2	4-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila} benzenossulfonamida;
3	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzenossulfonamida;
4	ácido 3-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]benzoico;
5	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
6	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-metilbenzeno sulfonamida;
7	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-metilbenzeno sulfonamida;
8	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-metilbenzeno sulfonamida;
9	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-metilbenzeno sulfonamida
10	5-bromo-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}tiofeno-2-sulfonamida;
11	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-1-piridin-3-ilmetanossulfonamida;

continuação

Exemplo Nº	Nome
12	3-{4-[(3-{[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}amino) sulfonila]fenila}propanoato de metila;
13	4-[(3-{[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}amino)sulfonila]benzoato de metila;
14	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-fluoroobenzeno sulfonamida;
15	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-(metilsulfonila) benzenossulfonamida;
16	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-sulfonamida;
17	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-(pirrolidin-1-ila sulfonila)benzenossulfonamida;
18	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-(metilsulfonila) benzenossulfonamida;
19	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-(metilsulfonila) benzenossulfonamida;
20	2-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
21	2-ciano-N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
22	2-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
23	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}piridina-3-sulfonamida;
24	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
25	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-fluoroobenzeno sulfonamida;
26	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]pirido[2,3-b]pirazin-2-ila}benzeno sulfonamida;
27	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-fluoroobenzeno sulfonamida;
28	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzenossulfonamida;
29	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}metanossulfonamida;

continuação

Exemplo N°	Nome
30	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}tiofeno-3-sulfonamida;
31	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}metanossulfonamida;
32	ácido 3-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]benzoico;
33	4-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]benzoato de metila;
34	3-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]tiofeno-2-carboxilato de metila;
35	5-cloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida;
36	4-cloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
37	ácido 3-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila] tiofeno-2-carboxílico;
38	ácido 3-{4-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila] fenila}propanoico;
39	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-sulfonamida;
40	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-2,1,3-benzothiadiazol-4-sulfonamida;
41	4-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
42	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-sulfonamida;
43	4-bromo-N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
44	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]pirido[2,3-b]pirazin-2-ila}benzeno sulfonamida;
45	4-bromo-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
46	4-acetil-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
47	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}propano-1-sulfonamida;

continuação

Exemplo N°	Nome
48	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}tiofeno-3-sulfonamida;
49	4-acetil-N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
50	2-cloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
51	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-1,2-dimetil-1H-imidazol-5-sulfonamida;
52	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonamida;
53	3-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
54	5-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida;
55	3-ciano-N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
56	N-{3-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila] fenila}acetamida;
57	3-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
58	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}propano-1-sulfonamida;
59	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-(trifluorometila) benzenossulfonamida;
60	ácido 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]butanoico;
61	3-cloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
62	4-flúor-N-{3-[(3-metoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzenossulfonamida;
63	N-{6-cloro-3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
64	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-1-piridin-2-ilmetanossulfonamida;
65	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-metoxibenzeno sulfonamida;

continuação

Exemplo N°	Nome
66	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]pirido[2,3-b]pirazin-2-ila}etanossulfonamida;
67	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-metoxibenzeno sulfonamida;
68	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-1-piridin-2-ilmetanossulfonamida;
69	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-1-piridin-3-ilmetanossulfonamida;
70	3-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]tiofeno-2-carboxilato de metila;
71	N-{2-[(2,5-dimetoxifenila)amino]pirido[3,4-b]pirazin-3-ila}benzeno sulfonamida;
72	N-{3-[(3-metoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzenossulfonamida;
73	4-cloro-N-{3-[(3-metoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzenossulfonamida;
74	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-metoxibenzeno sulfonamida;
75	ácido 4-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]butanoico;
76	N-{3-[(3-metoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}metanossulfonamida;
77	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-iodobenzeno sulfonamida;
78	4-bromo-N-{3-[(3-metoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
79	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-iodobenzeno sulfonamida;
80	ácido 4-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]benzoico;
81	4-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]butanoato de metila;
82	ácido 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]benzoico;
83	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-2-fluoroobenzeno sulfonamida;
84	N-(3-{[5-metóxi-2-(1H-pirrol-1-ila)fenila]amino}quinoxalin-2-ila)benzeno sulfonamida;

continuação

Exemplo Nº	Nome
85	3-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila] benzoato de metila;
86	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-6-morfolin-4-ila piridina-3-sulfonamida;
87	4-metóxi-N-{3-[(3-metoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
88	3-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila] benzoato de metila;
89	ácido 3-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]tiofeno-2-carboxílico;
90	N-{3-[(2-cloro-5-metoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzenossulfonamida;
91	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-2-(metilsulfonila) benzenossulfonamida;
92	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-2-fluoroobenzeno sulfonamida;
93	4,5-dicloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}tiofeno-2-sulfonamida;
94	N-{3-[(5-metóxi-2-metilfenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
95	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-fluoroobenzeno sulfonamida;
96	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-2-(metilsulfonila) benzenossulfonamida;
97	N-{3-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilmetila)amino]quinoxalin-2-ila} benzenossulfonamida;
98	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]-6-nitroquinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
99	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-(pirrolidin-1-ilsulfonila)benzenossulfonamida;
100	4-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino) sulfonila]butanoato de metila;
101	5-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metila;
102	5-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metila;

continuação

Exemplo N°	Nome
103	5-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metila;
104	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}tiofeno-2-sulfonamida;
105	2-cloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-fluoroobenzeno sulfonamida;
106	2-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-fluoroobenzeno sulfonamida;
107	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}piridina-3-sulfonamida;
108	3-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-fluoroobenzeno sulfonamida;
109	3-ciano-N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-fluoroobenzeno sulfonamida;
110	6-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}piridina-3-sulfonamida;
111	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-6-(dimetilamino)piridina-3-sulfonamida;
112	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-6-[(3-metoxipropila) amino]piridina-3-sulfonamida;
113	N-{3-[(5-metóxi-2-metilfenila)amino]quinoxalin-2-ila}piridina-3-sulfonamida;
114	N-{3-[(2-cloro-5-metoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-cianobenzenossulfonamida;
115	N-{3-[(2-cloro-5-metoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}piridina-3-sulfonamida;
116	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-6-metoxipiridina-3-sulfonamida;
117	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-sulfonamida;
118	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-6-metilpiridina-3-sulfonamida;
119	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-flúor-2-metila benzenossulfonamida;
120	N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-6-metilpiridina-3-sulfonamida;

continuação

Exemplo N°	Nome
121	4-ciano-N-{3-[(5-metóxi-2-metilfenila)amino]quinoxalin-2-ila} benzeno sulfonamida;
122	N-{3-[(5-metóxi-2-metilfenila)amino]quinoxalin-2-ila}-6-metilpiridina-3-sulfonamida;
123	N-{3-[(2-cloro-5-metoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-6-metilpiridina-3-sulfonamida;
124	5-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]piridina-2-carboxilato de metila;
125	N-{3-[(2-bromo-5-metoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
126	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-(morfolin-4-ilcarbonila)benzenossulfonamida;
127	ácido 5-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino) sulfonila]-4-metiltiofeno-2-carboxílico;
128	ácido 5-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino) sulfonila]-4-metiltiofeno-2-carboxílico;
129	ácido 5-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino) sulfonila]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
130	ácido 5-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino) sulfonila]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
131	ácido 5-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino) sulfonila]piridina-2-carboxílico;
132	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-(morfolin-4-ilmetila) benzeno sulfonamida;
133	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-[(4-metilpiperazin-1-ila) metila]benzenossulfonamida;
134	4-(aminometila)-N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila} benzeno sulfonamida;
135	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-(hidroximetila) benzenossulfonamida;
136	3-(aminometila)-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila} benzenossulfonamida;
137	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-(hidroximetila) benzenossulfonamida;
138	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-6-(hidroximetila) piridina-3-sulfonamida;

continuação

Exemplo N°	Nome
139	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-(morfolin-4-ilmetila) benzenossulfonamida;
140	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-[(4-metilpiperazin-1-ila)metila]benzenossulfonamida;
141	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-[(dimetilamino)metila]benzenossulfonamida;
142	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-[(dimetilamino)metila]benzenossulfonamida;
143	4-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino) sulfonila]benzamida;
144	4-[(3-[(5-metóxi-2-metilfenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino) sulfo- nila]benzamida;
145	4-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]- N-(3-metoxipropila)benzamida;
146	4-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]- N-[3-(dimetilamino)propila]benzamida;
147	3-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]- N-[3-(dimetilamino)propila]benzamida;
148	5-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]- N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida;
149	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-[(4-metilpiperazin-1-ila)carbonila]benzenossulfonamida;
150	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-6-(morfolin-4-ila carbonila)piridina-3-sulfonamida;
151	N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-6-[(4-metilpiperazin-1-ila)metila]piridina-3-sulfonamida;
152	5-(aminometila)-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}tiofeno-2-sulfonamida.

Os compostos da presente invenção são úteis como medicamentos. Eles podem ser usados para a preparação de um medicamento para a profilaxia e/ou o tratamento de distúrbios autoimunes e/ou doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, infecções bacterianas ou virais, doenças renais, agregação plaquetária, câncer, transplante, deficiência de eritrócitos, rejeição de enxerto ou lesões pulmonares.

Em uma modalidade, os compostos de fórmula (I) são úteis para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças autoimunes ou doenças inflamatórias tais como esclerose múltipla, psoríase, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, doença do intestino inflamado, inflamação pulmonar, trombose ou infecção/inflamação cerebral tal como meningite ou encefalite.

Em uma outra modalidade, os compostos de fórmula (I) são úteis para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças neurodegenerativas incluindo mal de Alzheimer, doença de Huntington, trauma do CNS, derrame ou condições isquêmicas.

10 Em ainda uma outra modalidade de acordo com a invenção, os compostos de fórmula (I) são úteis para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças cardiovasculares tal como aterosclerose, hipertrofia cardíaca, disfunção miocítica cardíaca, hipertensão ou vasoconstrição.

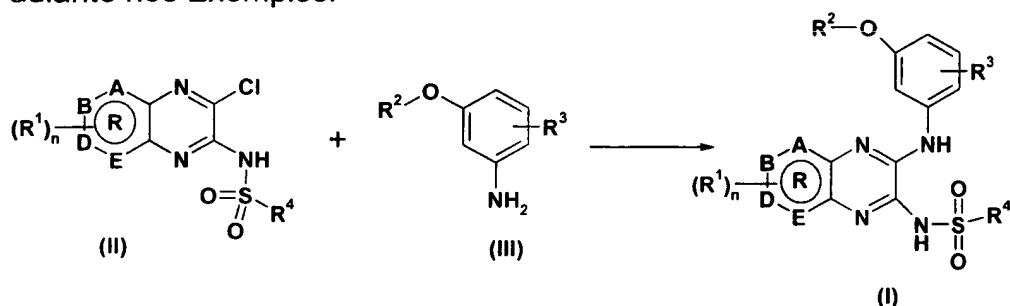
15 Em ainda uma outra modalidade de acordo com a invenção, os compostos de fórmula (I) são úteis para o tratamento e/ou a profilaxia de deficiência de eritrócitos tal como uma anemia, incluindo anemia hemolítica, anemia aplásica e anemia pura de células vermelhas.

20 Em ainda uma outra modalidade de acordo com a invenção, os compostos de fórmula (I) são úteis para o tratamento e/ou a profilaxia de cânceres incluindo câncer de pulmão de células não-pequenas (NSCL), câncer de pâncreas, câncer endometrial, câncer de ovário, câncer de bexiga, seminomas, câncer de tireoide, câncer de mama, glioblastoma multiforme, carcinoma mamário, cânceres gástricos, e linfomas, cânceres de pulmão, próstata, fígado, cólon, mama, rim, cérebro, pele incluindo melanoma maligno, testículos ou ovários, ou leucemias, incluem leucemias mieloide e linfocítica, leucemia mieloide aguda (AML), distúrbios ósseos associados a mieloma múltiplo, melanoma metastático e melanoma maligno e sarcoma de Kaposi.

25 Em ainda uma outra modalidade de acordo com a invenção, os compostos de fórmula (I) são úteis para o tratamento e/ou a profilaxia de doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose por choque anafilático, psoríase, doenças alérgicas, asma, derrame ou condições isquêmicas, reperfusão

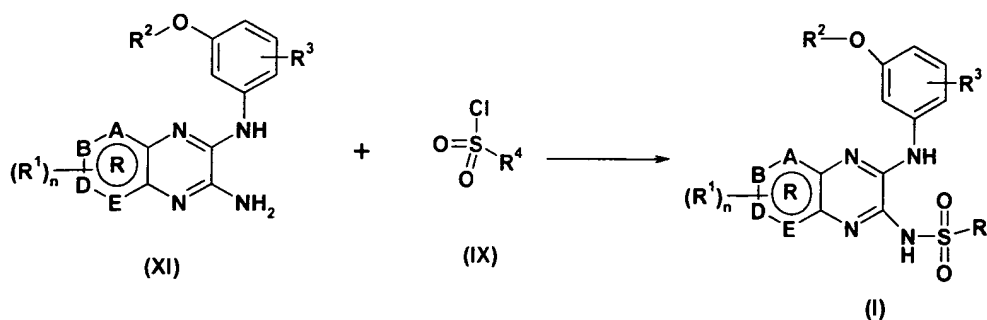
por isquemia, agregação/ativação plaquetária, atrofia/hipertrofia do músculo esquelético, recrutamento de leucócitos em tecido canceroso, angiogênese, metástase invasiva, em particular melanoma, sarcoma de Kaposi, infecções bacterianas e virais agudas e crônicas, sepsia, transplante, rejeição de enxerto, glomeruloesclerose, glomerulonefrite, fibrose renal progressiva, lesões endoteliais e epiteliais no pulmão ou inflamação das vias áreas pulmonares em geral.

Em uma outra modalidade de acordo com a invenção, é fornecido um processo para a preparação de derivados de pirazina de acordo com a fórmula (I), compreendendo a etapa de reagir um cloro derivado de fórmula (II) com uma anilina de fórmula (III) em um solvente apropriado tal como EtOH ou MeOH na ausência de base, seja por métodos térmicos tradicionais ou usando a tecnologia de microondas tal como aquelas descritas mais adiante nos Exemplos:



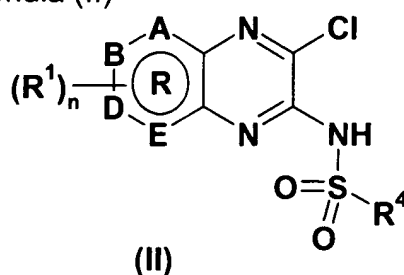
em que n, A, B, D, E, R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 são como definidos acima.

Em uma outra modalidade de acordo com a invenção, é fornecido um processo para a preparação de derivados de pirazina de acordo com a fórmula (I) compreendendo a etapa de reagir um amino derivado de fórmula (XI) e um cloreto de sulfonila de fórmula (IX) na presença de uma base tal como trietilamina, isopropilamina, DIEA(diisopropiletilamina), com a presença opcional de um cossolvente tal como 1,2-diclorobenzeno. A base preferida é piridina.



em que n , A , B , D , E , R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 são como definidos acima.

Em uma outra modalidade de acordo com a invenção, é fornecido um composto de fórmula (II)



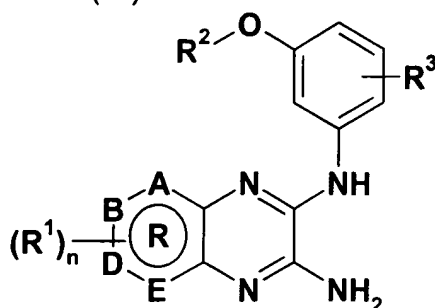
em que n , A , B , D , E , R , R^1 , R^4 são como definidos acima e em que os compostos de fórmula (II) são selecionados da lista abaixo:

- 4,5-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)tiofeno-2-sulfonamida;
- 4-acetil-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)benzenossulfonamida;
- 4-ciano-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)benzenossulfonamida;
- 5-bromo-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)tiofeno-2-sulfonamida;
- 5-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida;
- 3-(4-([(3-cloroquinoxalin-2-ila)amino]sulfonila)fenila)propanoato de metila;
- 4-([(3-cloroquinoxalin-2-ila)amino]sulfonila)butanoato de metila;
- N-(2-cloropirido[3,4-b]pirazin-3-ila)benzenossulfonamida;
- N-(3,6-dicloroquinoxalin-2-ila)benzenossulfonamida;
- N-(3-cloro-6-nitroquinoxalin-2-ila)benzenossulfonamida;
- N-(3-cloro-7-metoxiquinoxalin-2-ila)benzenossulfonamida;
- N-(3-cloropirido[2,3-b]pirazin-2-ila)benzenossulfonamida;
- N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-2,2-dimetilcromano-7-sulfonamida;
- N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-3-fluorobenzenossulfonamida;

- N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-3-metilbenzenossulfonamida;
 N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-4-(trifluorometila)benzenossulfonamida;
- 5 N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-4-cianobenzenossulfonamida;
 N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-4-iodobenzenossulfonamida;
 N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-4-metoxibenzenossulfonamida;
 N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)bifenil-4-sulfonamida;
 N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)metanossulfonamida;
 N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)propano-1-sulfonamida; e
- 10 N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)piridina-3-sulfonamida;
 5-{[(3-cloroquinoxalin-2-ila)amino]sulfonila}-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metila;
 5-{[(3-cloroquinoxalin-2-ila)amino]sulfonila}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metila;
- 15 N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)tiofeno-2-sulfonamida;
 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-4-fluoroobenzenossulfonamida;
 N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-5-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ila)metila] tiofeno -2- sulfonamida;
- 20 N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-3-ciano-4-fluoroobenzenossulfonamida;
 6-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)piridina-3-sulfonamida;
 N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-6-(dimetilamino)piridina-3-sulfonamida;
- 25 N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-6-[(3-metoxipropila)amino]piridina-3-sulfonamida;
 N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-6-metoxipiridina-3-sulfonamida;
 N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-6-metilpiridina-3-sulfonamida;
 5-{[(3-cloroquinoxalin-2-ila)amino]sulfonila}piridina-2-carbóxi-
- 30 lato de metila;
 N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-3-(morfolin-4-ilcarbonila)benzenossulfonamida;

N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida.

Em uma outra modalidade de acordo com a invenção, é fornecido um composto de fórmula (XI):



(XI)

em que n, A, B, D, E, R, R¹, R², R³, R⁴ são como definidos acima com a condição de que o composto de fórmula (XI) não seja N-(3-metoxifenila)-2,3-Quinoxalinadiamina (RN 165058-49-1) nem 3-[(3-amino-2-quinoxalinila)amino]- Fenol (165058-51-5).

Em uma outra modalidade de acordo com a invenção, é fornecido um composto de fórmula (XI) selecionado do seguinte grupo:

- 10 N-(2,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina;
- N-(5-metóxi-2-metil-fenila)quinoxalina-2,3-diamina;
- N-(5-metoxi2-pirrol-1-il-fenila)quinoxalina-2,3-diamina;
- N-(5-metóxi-2-cloro-fenila)quinoxalina-2,3-diamina;
- N-(3-metóxi-fenila)quinoxalina-2,3-diamina;
- 15 N-(5-metóxi-2-bromo-fenila)quinoxalina-2,3-diamina;
- N-(3,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina.

Os derivados de pirazina exemplificados nesta invenção podem ser preparados a partir de materiais de partida facilmente disponíveis usando os métodos e procedimentos gerais a seguir. Será percebido que em que são dadas condições experimentais (i.e., temperaturas de reação, tempo, mols de reagentes, solventes etc.) típicas ou preferidas, outras condições experimentais também poderão ser usados a menos que de outra indicado. As condições de reação ótimas podem variar com os reagentes ou solventes particulares usados, mas tais condições podem ser determinadas pelo ver-

20

25 sado na técnica, usando procedimentos de otimização de rotina.

Quando empregados como produtos farmacêuticos, os compostos da presente invenção são tipicamente administrados na forma de uma composição farmacêutica. Por conseguinte, composições farmacêuticas compreendendo um composto de fórmula (I) e um carreador, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável também estão dentro do escopo da presente invenção. O versado na técnica conhece toda uma variedade destes compostos veículos, diluentes ou excipientes adequados para formular uma composição farmacêutica.

Os compostos da invenção, junto com um adjuvante, carreador, diluente ou excipiente convencionalmente empregado podem ser colocados na forma de composições e dosagens unitárias das mesmas, e em tal forma podem ser empregados como sólidos, tais como comprimidos ou cápsulas cheias, ou líquidos tais como soluções, suspensões, emulsões, elixires, ou cápsulas cheias com as mesmas, todos para uso oral, ou na forma de soluções injetáveis estéreis para uso parenteral (inclusive uso subcutâneo). Tais composições farmacêuticas e formas de dosagem unitária das mesmas podem compreender os componentes nas proporções convencionais, com ou sem a adição de compostos ou princípios ativos, e tais formas de dosagem unitária podem conter uma quantidade eficaz adequada do componente ativo condizente com a faixa de dosagem diária que se pretende empregar.

As composições farmacêuticas contendo derivados de pirazina desta invenção podem ser preparadas de maneira bastante conhecida na literatura farmacêutica e compreendem pelo menos um composto ativo. Geralmente, os compostos desta invenção são administrados em uma quantidade farmacêuticamente eficaz. A quantidade do composto efetivamente administrada vai ser tipicamente determinada pelo médico, tendo em mente as circunstâncias relevantes, que incluem a condição a ser tratada, a via de administração escolhida, o composto efetivo administrado, a idade, o peso, e a resposta do paciente individual, a gravidade dos sintomas do paciente, e outros.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas por uma variedade de vias que incluem a oral, retal, trans-

dérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular e intranasal. As composições para administração oral podem adquirir a forma de soluções ou suspensões líquidas a granel, ou pós a granel. Mais comumente, no entanto, as composições são apresentadas em formas de dosagem unitária para facilitar a dosagem exata. O termo "formas de dosagem unitária" refere-se a unidades fisicamente distintas adequadas como dosagens unitárias para indivíduos humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de material ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um excipiente farmacêutico adequado. Formas de dosagem unitária típicas incluem ampolas ou seringas pré-dosadas já cheias das composições líquidas ou pílulas, comprimidos, cápsulas ou outros no caso de composições sólidas. Nestas composições, o derivado de pirazina geralmente é um componente em pequena concentração (de cerca de 0,1 a cerca de 50% em peso ou de preferência de cerca de 1 a cerca de 40% em peso) com o restante sendo constituído de vários veículos ou veículos e adjuvantes de processamento úteis para compor a forma de dosagem desejada.

As formas líquidas adequadas para administração oral podem incluir um veículo aquoso ou não-aquoso adequado com tampões, agentes de suspensão e de dispensa, corantes, flavorizantes e outros. As formas sólidas podem incluir, por exemplo, qualquer um dos componentes a seguir, ou compostos de natureza similar: um aglutinante tal como celulose microcristalina, goma tragacanto ou gelatina; um excipiente tal como amido ou lactose, um agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel, ou amido de milho; um lubrificante tal como estearato de magnésio; um deslizante tal como dióxido de silício coloidal; um agente adoçante tal como sacarose ou sacarina; ou um agente flavorizante tal como hortelã-pimenta, metila salicilato, ou sabor laranja.

As composições injetáveis são tipicamente à base de solução salina estéril injetável ou solução salina tamponada com fosfato ou outros veículos injetáveis conhecidos na literatura. Como mencionado acima, o derivado de pirazina de fórmula (I) em tais composições é tipicamente um

componente em pequena concentração, frequentemente variando entre 0,05 e 10% em peso com o restante sendo constituído pelo carreador injetável e outros.

Os componentes descritos acima para composições orais ou injetáveis são meramente representativos. Outros materiais assim como outras técnicas de processamento e outros itens estão descritos na Parte 5 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª edição, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que está aqui incorporado a título de referência.

Os compostos desta invenção também podem ser administrados em formas de liberação sistemática ou a partir de sistemas de distribuição de fármaco de liberação sistemática. Uma descrição de materiais de liberação sistemática representativos também pode ser encontrado nos materiais incorporados em *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

SÍNTESE DOS COMPOSTOS DA INVENÇÃO:

Os derivados de pirazina de acordo com a fórmula (I) podem ser preparados a partir de materiais de partida facilmente disponíveis usando os métodos e procedimentos gerais a seguir. Será percebido que em que são dadas condições experimentais (i.e., temperaturas de reação, tempo, mols de reagentes, solventes etc.) típicas ou preferidas, outras condições experimentais também poderão ser usadas a menos que de outra indicado. As condições de reação ótimas podem variar com os reagentes ou solventes particulares usados, mas tais condições podem ser determinadas pelo versado na técnica, usando procedimentos de otimização de rotina.

As abreviações a seguir referem-se respectivamente às definições abaixo:

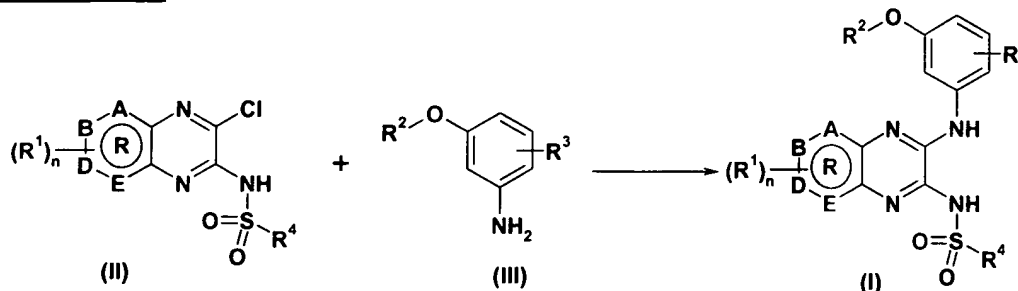
min (minuto), **h** (hora), **g** (grama), **mmol** (milimol), p.f. (ponto de fusão), **eq.** (equivalentes), **ml** (mililitro), **μl** (microlitros), **ACN** (acetonitrila), **AcOH**, (ácido acético), **CDCl₃** (clorofórmio deuterado), **CsCO₃** (carbonato de cézio), **CuI** (iodeto de cobre), **DCM** (diclorometano), **DMA** (Dimetilacetamida), **DMF** (Dimetilformamida), **DMSO** (Dimetila sulfóxido), **DMSO-*d*₆** (dimetila sulfóxido deuterado), **Et₃N** (Trietilamina), **EtOAc** (acetato de etila), **EtOH**

(Etanol), **Et₂O** (éter dietílico), **HPLC** (cromatografia líquida de alto desempenho), **K₂CO₃** (carbonato de potássio), **MS** (espectrometria de massa), **MgSO₄** (sulfato de magnésio), **NMP** (N-metilpirrolidona), **RMN** (ressonância magnética nuclear), **MeOH** (metanol), **Nal** (iodeto de sódio), **NaHCO₃** (bicarbonato de sódio), **NH₄Cl** (cloreto de amônio), **(NH₄)₂CO₃** (carbonato de amônio), **PIs** (Fosfoinosítídeos), **PI3Ks** (Fosfoinosítídeo 3-cinases), **PI(3)P** (3-monofosfato de Fosfatidilinositol), **PI(3,4)P₂** (3,4-bisfosfato de Fosfatidilinositol), **PI(3,4,5)P₃** (3,4,5-trisfosfato de Fosfatidilinositol), **PI(4)P** (Fosfatidilinositol-4-fosfato), **PI(4,5)P₂** (inositol-4,5-bisfosfato de Fosfatidila), **POCl₃** (oxicloreto de fósforo), **PtdIns** (Fosfatidilinositol), **TDB** pol (7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-eno sobre poliestireno), **THF** (tetra-hidrofurano), **TLC** (cromatografia em camada fina), **rt** (temperatura ambiente), **Rt** (tempo de retenção).

Dependendo da natureza de A, B, D, E, R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ podem ser escolhidas estratégias de síntese diferentes para a síntese dos compostos de fórmula (I). No processo ilustrado nos esquemas a seguir A, B, D, E, R, R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são como definidos acima na descrição.

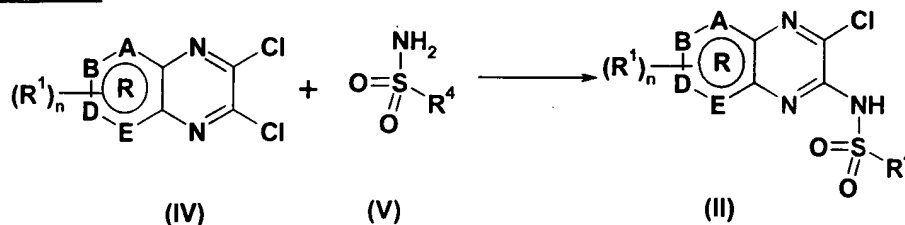
Em geral, os derivados de quinoxalina sulfonamida e os derivados azaquinoxalina sulfonamida de acordo com a fórmula geral (I) podem ser obtidos por vários processos usando protocolos da química de fase de solução.

De acordo com um processo, derivados de quinoxalina sulfonamida e azaquinoxalina sulfonamida de acordo com a fórmula geral (I), em que os substituintes A, B, D, E e R, R¹, R², R³ e R⁴ são como definidos acima, são preparados a partir dos derivados de cloro de fórmula (II) e de anilinas de fórmula (III), por protocolos bastante conhecidos da química de fase de solução, tais como aqueles mostrados no Esquema 1 abaixo. Em um procedimento típico, a substituição nucleofílica é realizada em um solvente apropriado tal como EtOH ou MeOH na ausência de base ou na presença de ácido tal como AcOH, seja por métodos térmicos tradicionais ou usando a tecnologia de microondas tal como aquela descrita mais adiante nos Exemplos.

ESQUEMA 1

Os derivados de anilina de fórmula (III) podem ser obtidos de fontes comerciais ou podem ser preparados a partir de compostos conhecidos usando procedimentos tais como aqueles mais adiante nos exemplos, ou procedimentos convencionais conhecidos pelo versado na técnica.

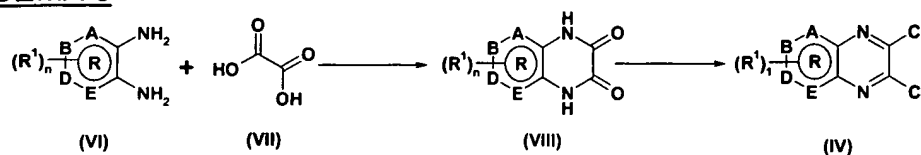
Os derivados de cloro de fórmula (II), nos quais os substituintes A, B, D, E e R, R¹, R², R³, R⁴ são como definidos acima, são preparados a partir dos derivados de dicloro de fórmula (IV) e sulfonamidas de fórmula (V), por protocolos bastante conhecidos da química de fase de solução tal como mostrado no Esquema 2 abaixo (*Litvinenko e al., 1994, Chemistry of heterocyclic compounds, 30 (3), 340-344*). Em um procedimento típico, a substituição nucleofílica é realizada em um solvente apropriado tal como DMF ou DMA na presença de uma base tal como K₂CO₃, Cs₂CO₃ ou TDB pol. Dependendo da reatividade dos derivados de dicloro fórmula (IV) e dos derivados de sulfonamida de fórmula (V), a reação pode ser realizada a várias temperaturas na presença ou ausência de NaI ou CuI, seja por métodos térmicos tradicionais ou usando tecnologia de microondas tal como aquelas descritas mais adiante nos Exemplos.

ESQUEMA 2

Os derivados de dicloro de fórmula (IV) podem ser obtidos de fontes comerciais ou podem ser preparados a partir dos bis amino de fórmula (IV) correspem quentes usando procedimentos convencionais, conhecidos pelo versado na técnica e mostrado no Esquema 3 abaixo. Em um procedi-

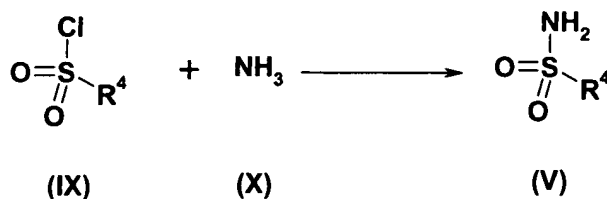
mento típico, a primeira etapa é realizada em HCl aquoso ao refluxo. Em uma etapa subsequente, uma diona de fórmula (VIII) é tratada com POCl₃ na presença de uma base orgânica tal como Et₃N para os derivados de di-cloro de fórmula (IV) esperados, tais como descritos mais adiante nos Exemplos.

ESQUEMA 3

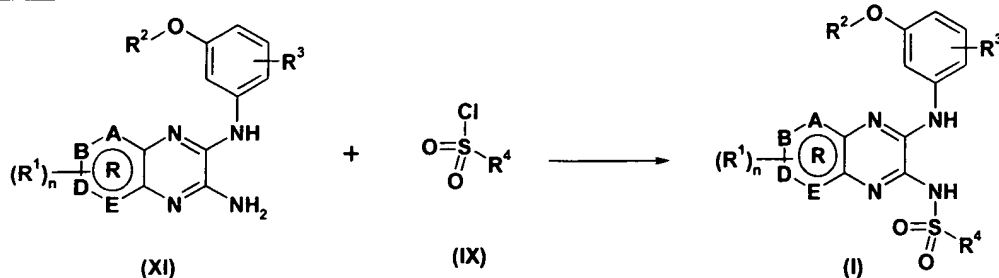


As sulfonamidas de fórmula (V) podem ser obtidas de fontes comerciais ou podem ser preparadas a partir dos cloreto de sulfonilas de fórmula (IX) correspem quentes usando procedimentos convencionais conhecidos pelo versado na técnica, conforme mostrado no Esquema 4 abaixo. Em um procedimento típico, a reação é realizada na presença de amônia de fórmula (X), em um solvente tal como EtOH, MeOH, dioxano ou água, tal como aqueles descritos mais adiante nos Exemplos.

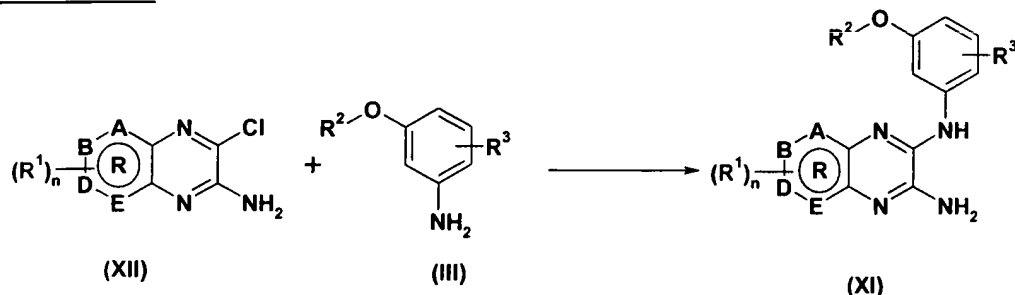
ESQUEMA 4



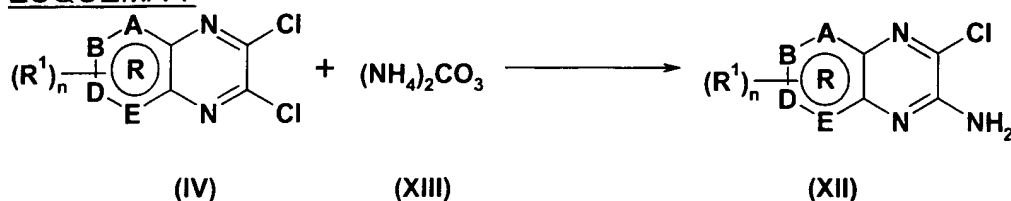
De acordo com um outro processo, os derivados de quinoxalina sulfonamida e de azaquinoxalina sulfonamida de acordo com a fórmula geral (I), nos quais os substituintes A, B, D, E e R¹, R², R³, R⁴ são como definidos acima, são preparados a partir dos derivados de amino de fórmula (XI) e dos cloreto de sulfonilas de fórmula (IX), por protocolos bastante conhecidos da química de fase de solução, conforme mostrado no Esquema 5, abaixo. Em um procedimento típico, a sulfonilação é realizada na presença de piridina, com ou sem um cossolvente tal como 1,2-diclorobenzeno. Dependendo da reatividade intrínseca dos cloreto de sulfonilas de fórmula (IX), a reação pode ser realizada a várias temperaturas, seja por métodos térmicos tradicionais ou usando tecnologia de microondas tal como aquelas descritas mais adiante nos Exemplos.

ESQUEMA 5

Derivados de amino de fórmula (XI) são preparados a partir dos derivados de 2-amino 3-cloro fórmula (XII) e anilinas de fórmula (III), por protocolos bastante conhecidos da química de fase de solução, conforme mostrado no Esquema 6 abaixo. Em um procedimento típico, a substituição nucleofílica é realizada na ausência de base usando um solvente apropriado tal como NMP, DMF ou DMA, tais como aqueles descritos mais adiante nos Exemplos.

ESQUEMA 6

Derivados de 2-Amino 3-cloro de fórmula (XII) são preparados a partir dos derivados de dicloro de fórmula (IV), por protocolos bastante conhecidos da química de fase de solução, conforme mostrado no Esquema 7 abaixo. Em um procedimento típico, a reação é realizada usando $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (XIII) ou amônia aquosa em um solvente apropriado tal como DMF, DMA ou dioxano, tais como aqueles descritos mais adiante nos Exemplos.

ESQUEMA 7

Se os métodos de síntese geral descritos acima não forem aplicáveis à obtenção de compostos de fórmula (I), deverão ser usados métodos de preparação adequados conhecidos pelo versado na técnica.

Os sais catiônicos farmacologicamente aceitáveis dos compostos da presente invenção são facilmente preparados por reação das formas de ácido com uma base apropriada, geralmente um equivalente, em um cosolvente. Bases típicas são hidróxido de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, hidreto de sódio, hidróxido de potássio, metóxido de potássio, hidróxido de magnésio, hidróxido de cálcio, benzetina, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina, benetamina, dietilamina, piperazina e trometamina. O sal é isolado por concentração até a secagem ou por adição de um não-solvente. Em alguns casos, os sais podem ser preparados por mistura de uma solução do ácido com uma solução do cátion (etil-hexanoato de sódio, oleato de magnésio), empregando um solvente no qual o sal catiônico desejado precipita, ou senão pode ser isolado por concentração e adição de um não-solvente.

De acordo com um outro processo geral, os compostos de fórmula (I) podem ser convertidos em compostos de fórmula (I) alternativos, empregando técnicas de interconversão adequadas bastante conhecidas por um versado na técnica.

Se os métodos de síntese geral descritos acima não forem aplicáveis à obtenção de compostos de fórmula (I) e/ou de intermediários necessários para a síntese dos compostos de fórmula (I), deverão ser usados métodos de preparação adequados conhecidos pelo versado na técnica. Em geral, os caminhos de síntese para qualquer compostos de fórmula (I) vão depender dos substituintes específicos de cada molécula e da pronta disponibilidade dos intermediários necessários; tais fatores mais uma vez sendo apreciados pelos especialistas na técnica. Para todos os métodos de proteção e desproteção, vide Philip J. Kocienski, em "*Protecting Groups*", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 e, Theodora W. Greene & Peter G. M. Wuts em "*Protective Groups in Organic Synthesis*", Wiley Interscience, 3ª edição 1999.

Os compostos desta invenção podem ser isolados em associação com moléculas solventes por cristalização a partir de evaporação de um solvente apropriado. Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitá-

veis dos compostos de fórmula (I), que contêm um centro básico, podem ser preparados de maneira convencional. Por exemplo, uma solução da base livre pode ser tratada com um ácido adequado, seja puro ou em uma solução adequada, e o sal resultante pode ser isolado por filtração ou por evaporação a vácuo do solvente da reação. Os sais de adição de base farmaceticamente aceitáveis podem ser obtidos de maneira análoga por tratamento de uma solução do composto de fórmula (I) com uma base adequada. Ambos os tipos de sais podem ser formados ou interconvertidos usando técnicas de resina trocadora de íons.

Na descrição a seguir a presente invenção é ilustrada por meio de alguns exemplos, que não devem ser interpretados como limitativos do escopo da invenção.

EXEMPLOS:

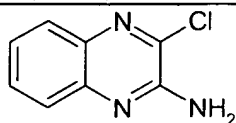
Os materiais de partida comercialmente disponíveis usados na descrição experimental a seguir foram adquiridos na Aldrich ou Fluka a menos que outra forma indicado.

Os dados de HPLC, RMN e MS apresentados nos exemplos descritos abaixo são obtidos da seguinte maneira: HPLC: coluna Waters Symmetry C8 50 x 4,6 mm, Condições: MeCN/H₂O, 5 a 100% (8 min), pico máximo 230-400 nm; espectros de LC/MS: Waters ZMD (ES); ¹H-RMN: Bruker DPX-300 MHz.

As purificações por HPLC preparatória são realizadas com o sistema HPLC Waters Prep LC 4000 System equipado com colunas XTerra® PrepMS C18 10 mm, 50x300 mm. Todas as purificações foram feitas com um gradiente de ACN/H₂O a 0,1% de TFA.

A química de microondas é efetuada em um reator de microondas de modo simples Emrys™ Optimiser da Personal Chemistry.

INTERMEDIÁRIO 1: 3-CLOROQUINOXALIN-2-AMINA (FÓRMULA XII)

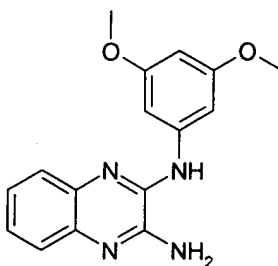


2,3-dicloroquinoxalina (4 g, 20 mmols, comercialmente disponível na Aldrich) é dissolvida em DMF seca (20 ml) e tratada com (NH₄)₂CO₃

sólido (9,7 g, 101 mmols). A mistura resultante é agitada a 60 °C por 3 dias (a reação mostrou 60% de término). A mistura reacional é diluída com água e o produto é extraído com EtOAc. A camada orgânica é secada e o solvente é removido à pressão reduzida. O resíduo bruto obtido é purificado por

5 cromatografia em coluna eluindo com éter de petróleo: EtOAc para dar 1,9 g (53 %) do composto do título como um sólido amarelo-pálido. LC/MS: (ES+): 180,1.

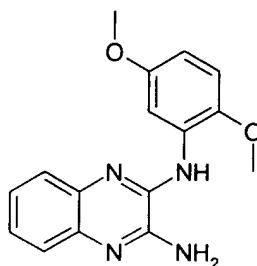
INTERMEDIÁRIO 2: N-(3,5-DIMETOXIFENILA)QUINOXALINA-2,3-DIAMINA
(FÓRMULA XI)



10 3-cloroquinoxalin-2-amina (1,8 g, 10 mmols) e 3, 5-dimetoxianilina (4,6 g, 30 mmols, comercialmente disponível na Aldrich) foram recuperadas em NMP (4,5 ml) e aquecidas até 145°C no tubo vedado por 3 horas em uma atmosfera de N₂. Quando TLC confirmou o consumo

15 total do material de partida, a reação foi resfriada para a temperatura ambiente e tratada com EtOAc (4 ml). A primeira colheita de sólido foi filtrada seguida da 2ª colheita. A primeira colheita foi recristalizada a partir de CHCl₃: EtOAc e a 2ª colheita foi lavada com EtOAc, para dar 1,8 g (60 %) do composto do título puro. LC/MS: (ES+): 297,1, (ES-): 295,1.

20 INTERMEDIÁRIO 3: N-(2,5-DIMETOXIFENILA)QUINOXALINA-2,3-DIAMINA
(FÓRMULA XI)

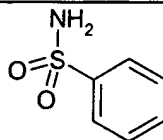


Seguindo o procedimento apresentado para a síntese de **2**, N-(2,5-dimetoxifenila) quinoxalina-2,3-diamina é obtida a partir de 3-

cloroquinoxalin-2-amina (1,6 g, 8,9 mmols) e 2, 5-dimetoxianilina (4,1 g, 26,8 mmols, comercialmente disponível na Aldrich). O composto do título é extraído com EtOAc e a camada orgânica é consequentemente lavada com água (4 x 20 ml) e salmoura (25 ml) e em seguida secada. O solvente é removido à pressão reduzida e o resíduo obtido é purificado por cromatografia em coluna eluindo com DCM: MeOH para dar 1,1 g (42 %) do composto do título como um sólido amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,40-8,50 (brs, 2H), 7,95-7,20 (m, 5H), 7,15-6,95 (m, 1H), 6,85-6,55 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 2,56 min. LC/MS: (ES+): 297,1, (ES-): 295,1.

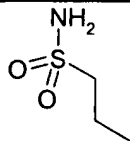
PROCEDIMENTO A

INTERMEDIÁRIO 4: BENZENO SULFONAMIDA (FÓRMULA V)



200 ml de NH₃ aquoso é resfriado para -10°C e tratado com cloreto de benzenossulfonila (13 g, 73 mmols). A mistura resultante é agitada a esta temperatura por 3 horas. Quando TLC confirmou o término da reação, a mistura reacional foi aquecida até a temperatura ambiente, e o sólido resultante foi filtrado, lavado com água e secado a vácuo para dar o composto do título (11,1 g, 96 %). LC/MS: (ES+): 158,2, (ES-): 156,2.

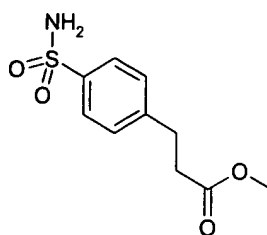
INTERMEDIÁRIO 5: PROPANO-1-SULFONAMIDA (FÓRMULA V)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento A, propano-1-sulfonamida é obtida a partir de cloreto de propano-1-sulfonila (0,3 g, 2,1 mmols) e NH₃ aquoso para dar 230 mg (88 %) do composto do título. LC/MS: (ES+): 124,2, (ES-): 122,2.

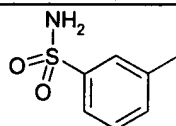
PROCEDIMENTO B

INTERMEDIÁRIO 6: METILA 3-[4-(AMINOSSULFONILA) FENILA]PROPANOATO METILA (FÓRMULA V)



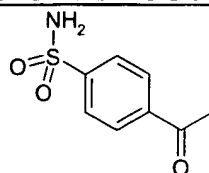
A uma solução de 3-(4-clorossulfonila)fenilpropionato de metila (1000 mg; 3,81 mmols; 1 eq., comercialmente disponível na Lancaster) em THF (5 ml) foi adicionada amônia a 0,5 M em dioxano (38,1 ml, 0,5 M, 19 mmols, 5 eq.). A suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido e o resíduo foi recuperado em DCM. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NH_4Cl e em seguida salmoura e o DCM foi removido à pressão reduzida para dar, depois de secagem a vácuo a 40°C , 831,4 mg (90%) do composto do título como um pó esbranquiçado. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 7,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,31 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,90 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,66 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 1,80 min.

INTERMEDIÁRIO 7: 3-METILBENZENOSSULFONAMIDA (FÓRMULA V)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **B**, o intermediário **7** é obtido a partir de cloreto de m-toluenossulfonila (761 μl , 5,25 mmols, 1 eq.) e amônia a 2 M em EtOH (13,1 ml, 2 M, 26,2 mmols, 5 eq.) em THF (5 ml) com agitação à temperatura ambiente por 2 horas para dar 898 mg (100%) do composto do título. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 7,67-7,59 (m, 2H), 7,50-7,38 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 2,39 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 99%; Rt 1,29 min. LC/MS: (ES $^-$): 170,2.

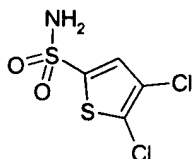
INTERMEDIÁRIO 8: 4-ACETILBENZENOSSULFONAMIDA (FÓRMULA V)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **B**, o intermediário **8** é obtido a partir de cloreto de 4-acetilbenzenossulfonila (1000

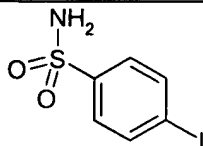
mg, 4,57 mmols, 1 eq.) e amônia a 0,5 M em dioxano (45,7 ml, 0,5 M, 22,9 mmols, 5 eq.) em THF (5 ml) com agitação à temperatura ambiente por 1 hora, para dar 715 mg (78%) do composto do título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,13-8,10 (m, 2H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,53 (br s, 2H), 2,62 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 99 %; Rt 1,04 min. LC/MS: (ES⁻): 198,2.

INTERMEDIÁRIO 9: 4,5-DICLOROTIOFENO-2-SULFONAMIDA (FÓRMULA V)



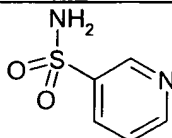
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **B**, o intermediário 9 é obtido a partir de cloreto de 2,3-diclorotiofeno-5-sulfonila (1000 mg, 3,98 mmols, 1 eq., comercialmente disponível na Lancaster) e amônia 0,5 M em dioxano (39,7 ml, 0,5 M, 19,9 mmols, 5 eq.) em THF (5 ml) com agitação à temperatura ambiente por 1 hora, para dar 802 mg (87 %) do composto do título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,80 (br s, 2H), 7,44 (s, 1H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 2,50 min. LC/MS: (ES⁻): 230,0.

INTERMEDIÁRIO 10: 4-IODOBENZENOSSULFONAMIDA (FÓRMULA V)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **B**, o intermediário 10 é obtido a partir de cloreto de pipsila (2000 mg, 6,61 mmols, 1 eq.) e amônia a 2 M em EtOH (66,1 ml, 0,5 M, 33,1 mmols, 5 eq.) em THF (8 ml) com agitação à temperatura ambiente por 3 horas, para dar 1336,3 mg (71 %) do composto do título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,43 (s, 2H). HPLC (pico máximo) 100%; Rt 2,19 min. LC/MS: (ES⁺): 116,2, (ES⁻): 282,0.

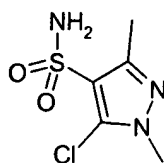
INTERMEDIÁRIO 11: PIRIDINA-3-SULFONAMIDA (FÓRMULA V)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **B**, o inter-

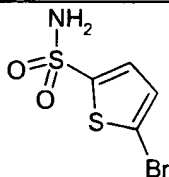
mediário 11 é obtido a partir de cloreto de piridina-3-sulfonila (1000 mg, 5,6 mmols, 1 eq., comercialmente disponível na Davos) e amônia 0,5 M em dioxano (23,9 ml, 2 M, 47,9 mmols, 8,5 eq.) em THF (5 ml) com agitação à temperatura ambiente por 1 hora, para dar 636,6 mg (71 %) do composto do título como um pó amarelado. ¹H RMN (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).

INTERMEDIÁRIO 12: 5-CLORO-1,3-DIMETIL-1H-PIRAZOL-4-SULFONAMIDA (FÓRMULA V)



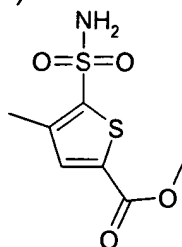
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **B**, o intermediário 12 é obtido a partir de cloreto de 5-cloro-1,3-dimetilpirazol-4-sulfonila (1000 mg, 4,4 mmols, 1 eq, comercialmente disponível na Maybridge) e amônia a 0,5 M em dioxano (43,6 ml, 0,5 M, 21,8 mmols, 5 eq.) em THF (5 ml) com agitação à temperatura ambiente por 1 hora, para dar 345,3 mg (38 %) do composto do título como um pó esbranquiçado. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,39 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 100%; Rt 0,98 min.

INTERMEDIÁRIO 13: 5-BROMOTIOFENO-2-SULFONAMIDA(FÓRMULA V)

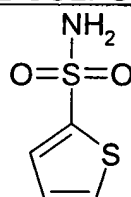


Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **B**, o intermediário 13 é obtido a partir de cloreto de 5-bromotiofeno-2-sulfonila (1000 mg, 3,82 mmols, 1 eq., comercialmente disponível na Maybridge) e amônia 0,5 M em dioxano (38,2 ml, 0,5 M, 19,1 mmols, 5 eq.) em THF (5 ml) com agitação à temperatura ambiente por 1 hora, para dar 904 mg (98 %) do composto do título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,73 (br s, 2H), 7,37 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 4,1 Hz, 1H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 1,60 min. LC/MS: (ES⁻): 240,0.

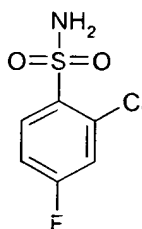
INTERMEDIÁRIO 14: METILA 5-(AMINOSSULFONILA)-4-METILTIOFENO-

2-CARBOXILATO (FÓRMULA V)

Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **B**, o intermediário **14** é obtido a partir de 5-(clorossulfonila)-4-metil-2-tiofenocarboxilato de metila (600 mg; 2,36 mmols; 1 eq), comercialmente disponível (Acros), e amônia a 2 M em MeOH (5,89 ml; 2 m; 11,78 mmols; 5 eq) em THF (3 ml) com agitação à temperatura ambiente por 3 horas, para dar 413,7 mg (75%) do composto do título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,90 (brs, 2H), 7,68 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 96,66%; Rt 1,79 min. LC/MS: (ES-) 234,1.

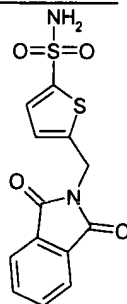
10 INTERMEDIÁRIO 15: TIOFENO-2-SULFONAMIDA (FÓRMULA V)

Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **B**, o intermediário **15** é obtido a partir de cloreto de 2-tiofenosulfonila (100 0 mg; 5,47 mmols; 1 eq), comercialmente disponível (Aldrich), e amônia a 2 M em EtOH (13,7 ml; 2 m; 27,4 mmols; 5eq) em THF (10 ml) com agitação à temperatura ambiente por 3 horas, para dar 540 mg (60%) do composto do título como um pó cinza. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,83 (dd, J = 1,5, 4,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 1,5, 3,8 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 3,8, 4,9 Hz, 1H). HPLC (pico máximo) 92%; Rt 1,56 min. LC/MS: (ES-) 162,1

20 INTERMEDIÁRIO 16: 2-CLORO-4-FLUORO BENZENOSULFONAMIDA (FÓRMULA V)

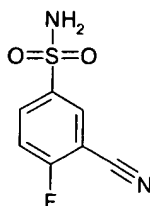
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **B**, o intermediário **16** é obtido a partir de cloreto de 2-cloro-4-fluorobenzenossulfonila (1000 mg; 4,37 mmols; 1 eq), comercialmente disponível (ABCR), e amônia a 2 M em MeOH (10,91 ml; 2 m; 21,83 mmols; 5 eq) em THF (4 ml) com agitação à temperatura ambiente por 3 horas, para dar 784 mg (86%) do composto do título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,03 (dd, J = 9,0, 6,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 9,7, 2,7 Hz, 1H), 7,64 (br s, 2H), 7,40 (dt, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 1,29 min. LC/MS: (ES⁻): 208,2.

10 INTERMEDIÁRIO 17: 5-[(1,3-DIOXO-1,3-DIHI-DRO-2H-ISOINDOL-2-IL)METILA]TIOFENO-2-SULFONAMIDA (FÓRMULA V)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **B**, o intermediário **17** é obtido a partir de cloreto de 5-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetila)-tiofeno-2-sulfonila (2000 mg; 5,85 mmols; 1 eq) e amônia a 2 M em EtOH (14,63 ml; 2 m; 29,26 mmols; 5 eq) em THF (10 ml) com agitação à temperatura ambiente por 2 horas, para dar 1428 mg (76%) do composto do título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,93-7,84 (m, 4H), 7,37 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,09 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H). HPLC (pico máximo) 96%; Rt 2,65 min. LC/MS: (ES⁻):321,1.

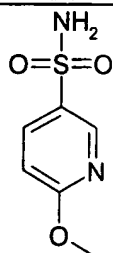
20 INTERMEDIÁRIO 18: 3-CIANO-4-FLUORO-BENZENOSSULFONAMIDA (FÓRMULA V)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **B**, o intermediário **18** é obtido a partir de cloreto de 4-flúor-3-cianobenzenossulfonila

(2000 mg; 9,11 mmols; 1eq), comercialmente disponível (Aldrich), e amônia a 2 M em EtOH (22,77 ml; 2 m; 45,53 mmols; 5eq) em THF (8 ml) com agitação a -10°C por 30 minutos, para dar 1625,5 mg (89%) do composto do título como um sólido branco. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 8,32 (dd, $J = 6,0, 2,3$ Hz, 1H), 8,22-8,15 (m, 1H), 7,76 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,59 (br s, 2H). HPLC (pico máximo) 99%; Rt 1,10 min. LC/MS: (ES-): 199,2.

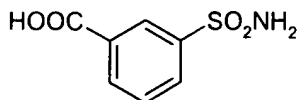
INTERMEDIÁRIO 19: 6-METOXIPIRIDINA-3-SULFONAMIDA (FÓRMULA V)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **B**, o intermediário **19** é obtido a partir de cloreto de 6-metóxi-piridina-3-sulfonila (1000 mg; 4,82 mmols; 1eq), comercialmente disponível (Anichem), e amônia a 2 M em MeOH (12,04 ml; 2 m; 24,08 mmols; 5eq) em THF (8 ml) com agitação à temperatura ambiente por 3 horas, para dar 474,5 mg (52%) do composto do título. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 8,56 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,05 (dd, $J = 2,6, 8,7$ Hz, 1H), 7,34 (s, 3H), 6,98 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H). HPLC (pico máximo) 100%; Rt 0,88 min. LC/MS: (ES+): 189,1, (ES-): 187,2.

PROCEDIMENTO C

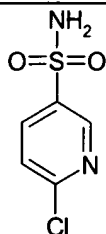
INTERMEDIÁRIO 20: ÁCIDO 3-(AMINOSSULFONILA)BENZOICO (FÓRMULA V)



A uma solução gelada de hidróxido de amônio (25%, 250 ml) é adicionado ácido 3-(clorossulfonila) benzoico (25g, comercialmente disponível, Aldrich) aos poucos e a mistura é agitada à temperatura ambiente por 15 horas. O solvente é removido a vácuo até cerca de 50 ml e a mistura é acidificada com HCl concentrado. O precipitado é recolhido por filtração e secado a vácuo para dar 22g (96%) do composto do título como um sólido branco. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 13,44 (br s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 7,5$

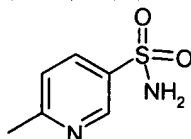
Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), HPLC (pico máximo) 97%; Rt 0,68 min. LC/MS: (ES-): 199,8.

INTERMEDIÁRIO 21: 6- CLOROPIRIDINA-3-SULFONAMIDA (FÓRMULA V)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento C, o intermediário **21** é obtido a partir de hidróxido de amônio (150 ml, 25% p/v) e cloreto de 6-cloropiridina-3-sulfonila (19,3g, comercialmente disponível, Aldrich) à temperatura ambiente por 12 horas para dar 14,5g (83%) do composto do título como um sólido esbranquiçado. p.f.: 151- 154°C, HPLC (pico máximo) 99%, Rt 4,77 min, LC/MS: (ES-): 190,7, 1H RMN (DMSO-*d*6:400 mHz) δ 8,80 (1H, s), 8,20-8,23 (1H, d), 7,76-7,78 (1H, d), 7,72 (2H, bs).

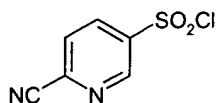
INTERMEDIÁRIO 22: 6- METILPIRIDINA-3-SULFONAMIDA (FÓRMULA V)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento C, o intermediário **22** é obtido a partir de hidróxido de amônio (25 ml, 25% p/v) e cloreto de 6-metilpiridina-3-sulfonila (2,5 g) à temperatura ambiente por 3 horas para dar 1g (41%) do composto do título como um sólido esbranquiçado. p.f.: 151- 155°C, LC/MS: (ES+): 172,9, HPLC (pico máximo) 95%, Rt: 4,05 min, 1H RMN (DMSO-*d*6:400 mHz) δ 9,10 (1H, m), 8,04-8,06 (1H, m), 7,53 (2H, bs), 7,45-7,47 (1H, m), 2,54 (3H, s).

PROCEDIMENTO D

20 INTERMEDIÁRIO 23: CLORETO DE 6-CIANOPIRIDINA-3-SULFONILA (FÓRMULA IX)

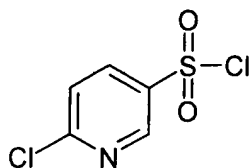


Cloreto de tionila (34,1 ml, 0,467 mol) é adicionado à água (182 ml) a 0°C por um período de 1 hora mantendo-se a temperatura da reação

abaixo de 5°C. A mistura reacional é deixada esquentar até 18°C por um período de 20 horas. A esta mistura é adicionado cloreto de cobre (I) (0,143 g, 0,0014 mol) e a solução amarelo-esverdeado resultante é resfriada para -5°C.

- 5 Paralelamente, 5-amino-2-ciano piridina (10g, 0,084 mol) é dissolvido em HCl concentrado (98 ml) e a mistura é resfriada para -5°C. A esta mistura é adicionada em gotas por um período de 1 hora uma solução de NaNO₂ (8,2g, 0,118 mol) em água (50 ml), mantendo-se a temperatura da reação entre -5°C e 0°C. Esta suspensão é então adicionada em gotas por
- 10 um período de 1 hora à mistura reacional acima (mistura de cloreto de tionila/água), mantendo-se a temperatura da reação entre -5°C e 0°C. (Nota: A mistura diazotizada também deve ser mantida a -5°C durante toda a adição). À medida em que a adição avança, um sólido branco precipita. Quando terminada a adição, a mistura reacional é agitada por mais uma hora. O
- 15 precipitado é recolhido por filtração, lavado com água fria e secado a vácuo para dar o composto do título como um sólido amarelo-claro (12,5g, Rendimento 73,5%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆:400 MHz) δ 14,49 (1H, s), 8,87 (1H, s), 8,11-8,14 (1H, d), 8,0-8,03 (1H, d); HPLC (pico máximo) 97% Rt 1,155 min; LCMS: m/z, M⁺, 202,8.

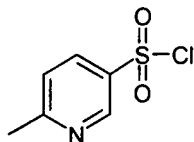
20 INTERMEDIÁRIO 24: CLORETO DE 6-CLOROPIRIDINA-3-SULFONILA (FÓRMULA IX)



- Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **D**, o intermediário **24** é obtido a partir de cloreto de tionila (42 ml, 0,575 mol) e cloreto de cobre (I) (0,151g, 0,00152 mol) em água (250 ml) a 0°C ao qual é adicionada, durante um período de 2 horas, uma suspensão obtida a partir de 5-amino-2-cloro piridina (17,3g, 0,134 mol) em HCl concentrado (135 ml) e NaNO₂ (10g, 0,1449 mol) em água (40 ml) a -5°C, para dar 19,7g (70%) do composto do título como um sólido. p.f.: 48,3- 49,3°C, LC/MS: (ES⁻):192 que correspondem que ao ácido sulfônico, ¹H RMN (CDCl₃:400 MHz) δ 9,05 (1H, s),
- 25

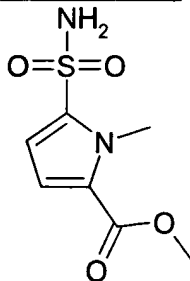
8,26-8,29 (1H, d), 7,62-7,64 (1H, d).

INTERMEDIÁRIO 25: CLORETO DE 6-METILPIRIDINA-3-SULFONILA
(FÓRMULA IX)

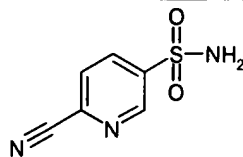


Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **D**, o intermediário **25** é obtido a partir de cloreto de tionila (46,1 ml, 0,39 mol) e cloreto de cobre (I) (0,118 g, 0,0012 mol) em água (160 ml) a 0°C ao qual é adicionada, durante um período de 2 horas, uma suspensão obtida a partir de 3-amino-6-picolina (10g, 0,094 mol) em HCl concentrado (80 ml) e NaNO₂ (6,8 g, 0,0988 mol) em água (20 ml) a -5° C, para dar 2,5 g (14%) do composto do título como um líquido, que é usado na etapa seguinte sem armazenamento. LC/MS: (ES-):172 que correspondem ao ácido sulfônico.

INTERMEDIÁRIO 26: 5-(AMINOSSULFONILA)-1-METIL-1H-PIRROL-2-CARBOXILATO DE METILA (FÓRMULA V)

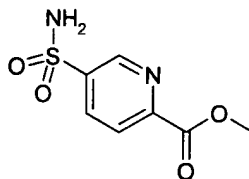


Ácido 5-(Aminossulfonila)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (1310 mg; 6,42 mmols; 1 eq.), comercialmente disponível (ASDI), é dissolvido em MeOH (24 ml), em seguida tolueno (8 ml) é adicionado seguido da adição em gotas de (trimetilsilila)diazometano (9,62 ml; 2 M; 19,25 mmols; 3 eq.). A solução é agitada à temperatura ambiente por 2 horas e mais um equivalente de (trimetilsilila)diazometano (3,21 ml; 2 M; 6,42 mmols; 1 eq) é adicionado à mistura reacional. Depois de 1 hora de agitação, o solvente é concentrado até a secagem e o sólido esbranquiçado resultante é recristalizado em MeOH para dar 851,1 mg (61%) do composto do título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,13 (s, 2H), 7,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 100%; Rt 1,19 min. LC/MS: (ES-) 217,1.

INTERMEDIÁRIO 27: 6- CIANOPIRIDINA-3-SULFONAMIDA(FÓRMULA V)

A uma solução gelada de hidróxido de amônio (75 ml, 25% p/v) é adicionado cloreto de 6-cianopiridina-3-sulfonila (12,5 g) aos poucos e a mistura é agitada por 30 minutos a 0 - 5°C. A mistura reacional é então concentrada até 1/5 de seu volume original e resfriada. O precipitado é filtrado e secado a vácuo para dar o composto do título como um sólido marrom-claro (9g, Rendimento 80%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆:400 mHz) δ 9,10 (1H, s), 8,33-8,35 (1H, m), 8,23-8,25 (1H, d); 7,88-8,03 (2H, bs); HPLC (pico máximo) 98%, Rt 4,67 min; LCMS: (ES+) 183,8.

10 INTERMEDIÁRIO 28: 5-(AMINOSSULFONILA)PIRIDINA-2-CARBOXILATO DE METILA (FÓRMULA V)

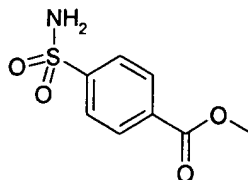


6- Cianopiridina-3-sulfonamida (10g, 0,0545 mol) é dissolvida em HCl seco em metanol (400 ml) a 25-26°C em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional é aquecida até 50°C e agitada por 15 horas a 50°C.

15 A mistura reacional é concentrada a vácuo e o resíduo obtido é diluído com água (100 ml) e basificado com bicarbonato de sódio sólido até pH 6 - 7. A mistura reacional é agitada por 15 minutos e filtrada. O sólido resultante obtido é lavado com água (50 ml) e secado a vácuo para dar o composto do título (9g, 76%) como um sólido amarelo-claro. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,08 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 9 and 3 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,79 (m, 2H), 3,93 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 94%; Rt 3,45 min; LC/MS: (ES+) 216,9.

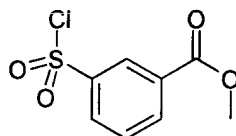
20

INTERMEDIÁRIO 29: 4-(AMINOSSULFONILA)BENZOATO DE METILA
(FÓRMULA V)



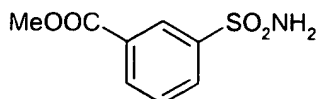
A uma suspensão de ácido 4-(aminossulfonila)benzoico (500 mg, 2,5 mmols) em MeOH (2 ml) a 0°C é adicionado cloreto de tionila (0,2 ml, 7,4 mmols). A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente por uma noite. Quando TLC confirma o consumo total do ácido de partida, o solvente e o excesso de cloreto de tionila são removidos à pressão reduzida para dar 400 mg (75 %) do composto do título, que foi usado na etapa seguinte sem qualquer purificação posterior. LC/MS: (ES+):215,9, (ES-):214,1.

10 INTERMEDIÁRIO 30: 3-(CLOROSSULFONILA)BENZOATO DIAZOTIZATO
DE METILA (FÓRMULA IX)



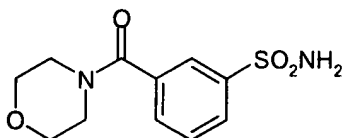
A uma suspensão de ácido 3-(clorossulfonila)benzoico (300 mg, 1,4 mmol) em DCM (2 ml) a 0°C é adicionado cloreto de tionila (0,3 ml, 4,1 mmols), a mistura reacional é agitada à temperatura ambiente por uma noite. Quando TLC confirma o consumo total do ácido de partida, o solvente e o excesso de cloreto de tionila são removidos à pressão reduzida para obter o cloreto de ácido correspondente. Uma suspensão do cloreto de ácido em MeOH (2 ml) a -5°C é agitada por 2 horas e o solvente é removido à pressão reduzida para dar 200 mg (63 %) do composto do título, que é usado na etapa seguinte sem qualquer purificação posterior. LC/MS: (ES-): 233,1.

20 INTERMEDIÁRIO 31: 3-(AMINOSSULFONILA)BENZOATO DE METILA
(FÓRMULA V)



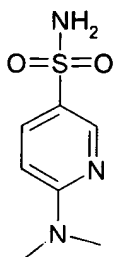
A uma solução de ácido 3-(aminossulfonila)benzoico (22g, 0,109 mol) em MeOH (250 ml) é adicionado cloreto de tionila (25 ml, 0,328 mol) e a mistura é refluxada por 16 horas. O solvente é removido e o resíduo é diluído com EtOAc (200 ml), lavado com uma solução a 10% de bicarbonato de sódio, água e salmoura. O solvente foi removido a vácuo para dar 17 g (73%) do composto do título como um sólido. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,39 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 8,09-8,05 (m, 1H), 7,76 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (s, 2H), 3,90 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 99%; Rt 1,49 min. LC/MS: (ES⁺):215,9, (ES⁻):214,1.

10 INTERMEDIÁRIO 32: 3-(MORFOLIN-4-ILCARBONILA)BENZENOSSULFONAMIDA (FÓRMULA V)



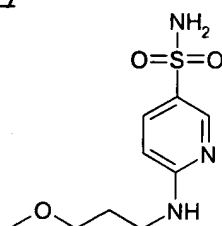
A uma solução de ácido 3-(aminossulfonila)benzoico (6g, 0,029 mol) em THF (100 ml) a 0°C é adicionado CDI (5,8g, 0,035 mol) e a mistura é agitada por 4 horas. A esta mistura morfolina (7,8 ml, 0,089 mol) é adicionada em gotas e a mistura é agitada à temperatura ambiente por 15 horas. O solvente é removido a vácuo e o resíduo é diluído com EtOAc (100 ml), lavado com uma solução a 10% de bicarbonato de sódio, água e salmoura. O solvente é removido a vácuo e o resíduo é recuperado com uma pequena quantidade de água (15 ml) e agitado por 15 minutos. O sólido é recolhido por filtração para dar 4g (50%) do composto do título como um sólido. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7,88-7,90 (1H, m), 7,83 (1H, s), 7,64-7,65 (2H, m), 7,47 (2H, bs), 3,56-3,64 (6H, m), 3,28-3,34 (2H, m); HPLC (Pico máximo) 98%, Rt, 4,09 min; LCMS: (ES⁺): 206,2.

25 INTERMEDIÁRIO 33: 6-(DIMETILAMINO)PIRIDINA-3-SULFONAMIDA (FÓRMULA V)



- Uma mistura de 6- cloropiridina-3-sulfonamida (5g, 0,0259 mol) e dimetilamina aquosa (100 ml, 40%) é agitada à temperatura ambiente por 13 horas. A mistura é concentrada até 1/5 de seu volume original e resfriada. O precipitado é recolhido por filtração, lavado com água gelada (10 ml) e secado a vácuo para dar 4,5g (95%) do composto do título como um sólido. p.f.: 133- 138°C, LC/MS: (ES+) 201,9.

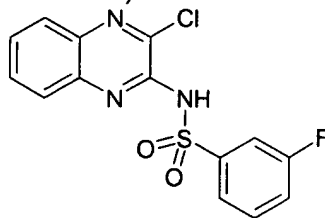
INTERMEDIÁRIO 34: 6-[(3-METOXIPROPILA)AMINO]PIRIDINA-3-SULFONAMIDA (FÓRMULA V)



- Uma mistura de 6- cloropiridina-3-sulfonamida (5g, 0,025 mol) e 3-metóxi propilamina (50 ml) é agitada a 100°C por 12 horas. A mistura é resfriada e o excesso de reagente é removido por destilação. O resíduo é suspenso em DCM (25 ml) e resfriado. O precipitado é filtrado, lavado com hidróxido de amônio frio (2x50 ml) e secado a vácuo para dar 5g (78%) do composto do título como um sólido branco. p.f.: 129- 132°C, LC/MS: (ES+) 246.

PROCEDIMENTO E

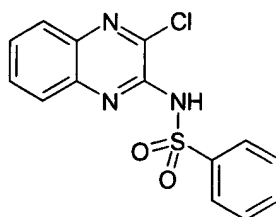
INTERMEDIÁRIO 35: N-(3-CLORO-QUINOXALIN-2-ILA)-3-FLÚOR-BENZE-NOSSULFONAMIDA (FÓRMULA II)



- 3-fluoroobenzenossulfonamida (250 mg, 1,4 mmol), 2, 3-dicloroquinoxalina (284,1 mg, 1,4 mmol) e K₂CO₃ seco (198,4 mg, 1,4 mmol) são dissolvidos em DMF seca (0,8 ml) e a mistura é aquecida até 135°C em um tubo vedado por 2,5 horas. Quando TLC confirma o término da reação, a mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente e resfriada bruscamente pela adição de água (4 ml) e AcOH (0,03 ml). O resíduo obtido é

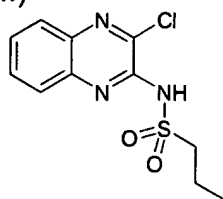
triturado e o sólido resultante é filtrado e lavado com água até atingir um pH neutro e em seguida secado a vácuo para dar 400 mg (83 %) do composto do título como um sólido esbranquiçado. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 12,8-10,9 (br s, 1H), 8,05-7,62 (m, 7H), 7,54 (td, $J = 2,0, 8,5$ Hz, 1H). HPLC (pico máximo) 94%; Rt 3,79 min. LC/MS: (ES+): 338,1, (ES-): 336,1.

INTERMEDIÁRIO 36: N-(3-CLORO-2-QUINOXALINILA)BENZENOSSULFONAMIDA(FÓRMULA II)



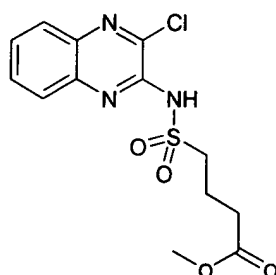
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **E**, o intermediário **36** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (1 000 mg, 5,0 mmols, 1 eq.) e benzenossulfonamida (789,8 mg, 5,0 mmols; 1 eq.) na presença de K_2CO_3 (694,4 mg, 5,0 mmols; 1 eq.) em DMA (10 ml), para dar 1291 mg (80 %) do composto do título como um pó amarelo. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 12,5-10-5 (br s, 1H), 8,25-8,08 (m, 2H), 7,95-7,50 (m, 7H). HPLC (pico máximo) 90%; Rt 3,54 min. LC/MS: (ES+): 320,03, (ES-): 318,02.

INTERMEDIÁRIO 37: N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)PROPANO-1-SULFO-NAMIDA (FÓRMULA II)



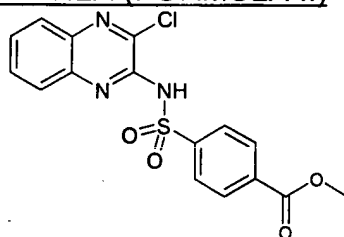
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **E**, o intermediário **37** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (0,2 g, 1 mmol, 1 eq.) e propano-1-sulfonamida (123,8 mg, 1 mmol, 1 eq.) na presença de K_2CO_3 (138,8 mg, 1 mmol, 1 eq.) em DMF (2 ml), para dar 187 mg (65 %) do composto do título como um pó amarelo. LC/MS: (ES+): 286,7.

INTERMEDIÁRIO 38: 4-[[[3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)AMINO]SULFONILA]BUTANOATO DE METILA (FÓRMULA II)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento E, o intermediário **38** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (0,2 g, 1 mmol, 1 eq.) e 4-sulfamido butanoato de metila (181,2 mg, 1 mmol, 1 eq.) na presença de K_2CO_3 (138,8 mg, 1 mmol, 1 eq.) em DMF (2 ml), para dar 307 mg (87 %) do composto do título como um pó amarelo. LC/MS: (ES+): 344,6.

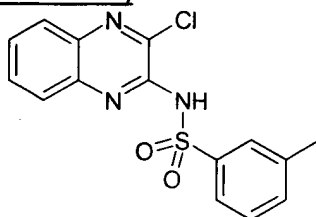
INTERMEDIÁRIO 39: 4-[[[3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)AMINO]SULFONILA]BENZOATO DE METILA (FÓRMULA II)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento E, o intermediário **39** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (500 mg, 2,5 mmols, 1 eq.) e 4-(aminossulfonila)benzoato de metila (538,1 mg, 2,5 mmols, 1 eq.) na presença de K_2CO_3 (347,2 mg, 2,5 mmols, 1 eq.) em DMF (5 ml), para dar 757 mg (80 %) do composto do título como um pó amarelo. LC/MS: (ES+): 378,8.

PROCEDIMENTO F

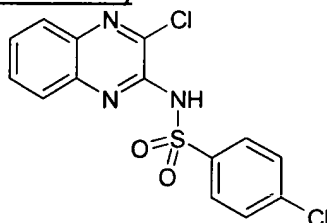
INTERMEDIÁRIO 40: N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)-3-METILBENZENOSSULFONAMIDA (FÓRMULA II)



Uma suspensão de 2, 3-dicloroquinoxalina (500 mg; 2,5 mmols; 1eq), 3-metilbenzenossulfonamida (430,1 mg, 2,5 mmols, 1 eq.), K_2CO_3 seco (347,2 mg, 2,5 mmols, 1 eq.) em DMA (5 ml) é aquecida até 170°C no

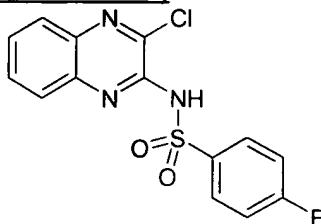
micro-onda por 30 minutos com absorção normal. O solvente é evaporado até a secura. Água (20 ml) é adicionada e AcOH até atingir um pH ácido. A suspensão residual é deixada a 4°C por 1 hora e o precipitado formado é removido por filtração, lavado com água até a neutralidade, e em seguida ACN e secado a vácuo a 40°C por uma noite, para dar 548,3 mg (65%) do composto do título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11,53 (brs, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,87 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,77 (dt, *J* = 1,5, 7,5 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56-7,43 (m, 2H), 2,42 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 99%; Rt 3,70 min. LC/MS: (ES⁺): 334,2, (ES⁻): 332,2.

10 INTERMEDIÁRIO 41: 4-CLORO-N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)BENZENOSSULFONAMIDA (FÓRMULA II)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento F, o intermediário 41 é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (1000 mg, 5,0 mmols, 1 eq.) e 4-clorobenzenossulfonamida (962,8 mg, 5,0 mmols, 1 eq.) na presença de K₂CO₃ (694,3 mg, 5,0 mmols, 1 eq.) em DMA (10 ml), para dar 1,69 g (95 %) do composto do título como um sólido amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,89-7,88 (m, 2H), 7,78-7,63 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H). HPLC (pico máximo) 90%; Rt 4,15 min. LC/MS: (ES⁺): 354,2, (ES⁻): 352,1.

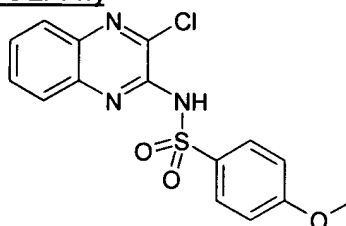
20 INTERMEDIÁRIO 42: N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)-4-FLUOROBENZENOSSULFONAMIDA (FÓRMULA II)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento F, o intermediário 42 é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (1000 mg, 5,02 mmols, 1 eq.) e 4-fluorobenzenossulfonamida (880,1 mg, 5,0 mmols, 1 eq.)

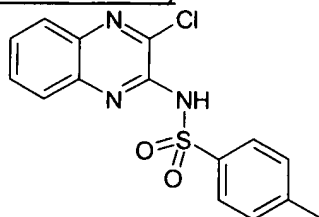
na presença de K_2CO_3 (694,3 mg, 5 mmols, 1 eq.) em DMA (5 ml), para dar 540 mg (32 %) do composto do título como um sólido amarelo. 1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,24 (dd, J = 5,28,9,05 Hz, 2H), 7,88 (br dd, 2H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H). HPLC (pico máximo) 89%; Rt 3,87 min. LC/MS: (ES+): 338,1, (ES-):336,1.

INTERMEDIÁRIO 43: N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)-4-METOXIBENZENOSSULFONAMIDA (FÓRMULA II)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **F**, o intermediário **43** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (1000 mg, 5,0 mmols, 1 eq.) e 4-metoxibenzenossulfonamida (940,6 mg, 5,0 mmols, 1 eq.) na presença de K_2CO_3 (694,3 mg, 5,0 mmols, 1 eq.) em DMA (10 ml), para dar 782 mg (44 %) do composto do título como um sólido amarelo. 1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 3,81 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 92%; Rt 3,54 min. LC/MS: (ES+):350,1; (ES-): 348,1.

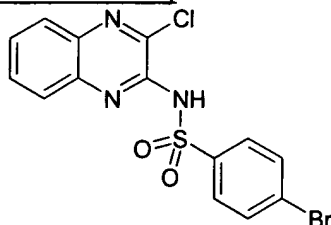
INTERMEDIÁRIO 44: N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)-4-METILBENZENOSSULFONAMIDA (FÓRMULA II)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **F**, o intermediário **44** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (500 mg, 2,51 mmols, 1 eq.) e p-toluenossulfonamida (430,1 mg, 2,5 mmols, 1eq.) na presença de K_2CO_3 (347,2 mg, 2,5 mmols, 1 eq.) em DMA (5 ml), para dar 680,6 mg (81 %) do composto do título. 1H RMN (DMSO- d_6) δ 11,51 (brs, 1H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,92-7,84 (m, 2H), 7,81-7,73 (m, 1H), 7,72-7,63 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 88%; Rt 3,70 min.

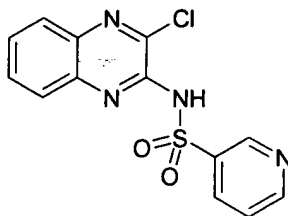
LC/MS: (ES+): 334,0, (ES-): 332,0.

INTERMEDIÁRIO 45: 4-BROMO-N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)BENZENOSULFONAMIDA (FÓRMULA II)



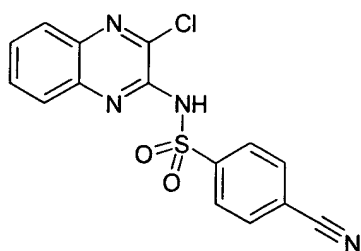
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **F**, o intermediário **45** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (1000 mg, 5,0 mmols, 1 eq.) e 4-bromobenzenossulfonamida (1186 mg, 5,0 mmols, 1 eq.) na presença de K_2CO_3 (694,3 mg, 5,0 mmols, 1 eq.) em DMA (10 ml), para dar 1800 mg (90 %) do composto do título como um sólido amarelo. 1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,08 (d, J = 8,67 Hz, 2H), 7,88-7,82 (m, 2H), 7,84 (d, J = 8,67 Hz, 2H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H). HPLC (pico máximo) 90%; Rt 4,21 min. LC/MS: (ES+): 400,0, (ES-): 398,0.

INTERMEDIÁRIO 46: N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)PIRIDINA-3-SULFONAMIDA (FÓRMULA II)



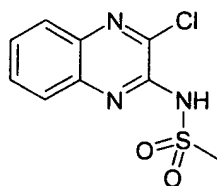
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **F**, o intermediário **46** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (165 mg, 0,8 mmol, 1 eq.) e piridina-3-sulfonamida (131,1 mg, 0,8 mmol, 1 eq.) na presença de K_2CO_3 (114,6 mg, 0,8 mmol, 1 eq.) em DMA (1,60 ml), para dar 200 mg (75 %) do composto do título como um pó laranja. 1H RMN (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 (pico máximo) 91%; Rt 2,54 min.

INTERMEDIÁRIO 47: N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)-4-CIANO BENZENOSULFONAMIDA (FÓRMULA II)



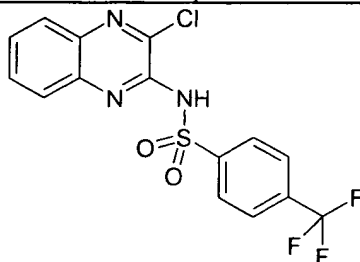
Segundo o protocolo apresentado no procedimento **F**, o intermediário **47** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (600 mg, 3,0 mmols, 1 eq.) e 4-cianobenzenossulfonamida (549,2 mg, 3,0 mmols, 1 eq., comercialmente disponível na Maybridge) na presença de K_2CO_3 (416,6 mg, 3,0 mmols, 1 eq.) em DMA (6,0 ml), para dar 660,3 mg (64 %) do composto do título como um sólido amarelado. 1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,29 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,92-7,57 (m, 4H). HPLC (pico máximo) 93%; Rt 3,68 min. LC/MS: (ES+): 345,1, (ES-): 343,1.

INTERMEDIÁRIO 48: N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)METANOSSULFONAMIDA (FÓRMULA II)



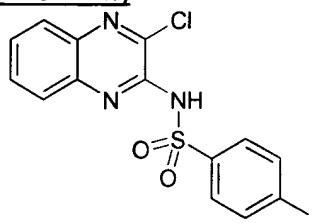
Segundo o protocolo apresentado no procedimento **F**, o intermediário **48** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (300 mg, 1,5 mmol, 1 eq.) e metanossulfonamida (143,4 mg, 1,5 mmol; 1 eq.) na presença de K_2CO_3 (208,3 mg, 1,5 mmol, 1 eq.) em DMA (3,0 ml), para dar 234,2 mg (60 %) do composto do título como um pó amarelo. 1H RMN (DMSO- d_6) δ 11,05 (br s, 1H), 8,04-7,88 (m, 2H), 7,85-7,61 (m, 2H), 3,49 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 90% Rt 2,35 min. LC/MS: (ES+): 258,0; (ES-): 256,0.

INTERMEDIÁRIO 49: N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)-4-(TRIFLUOROMETILA) BENZENOSSULFONAMIDA (FÓRMULA II)



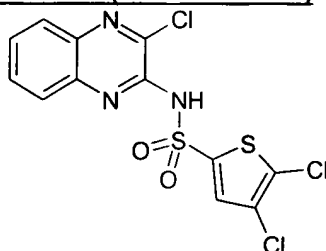
mediário **49** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (500 mg, 2,5 mmols, 1 eq.) e (trifluorometila)benzenossulfonamida (565,7 mg, 2,5 mmols, 1 eq., comercialmente disponível na ABCR) na presença de K_2CO_3 (347,2 mg; 2,5 mmol; 1 eq.) em DMA (5 ml), para dar 892,5 mg (92 %) do composto do título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,38 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,90-7,84 (m, 2H), 7,79-7,71 (m, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H). HPLC (pico máximo) 83%; Rt 4,35 min. LC/MS: (ES+): 388,1, (ES-): 386,2.

INTERMEDIÁRIO 50: N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)-4-IODOBENZE-NOSSULFONAMIDA (FÓRMULA II)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **F**, o intermediário **50** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (500 mg, 2,5 mmols, 1 eq.) e 4-iodobenzenossulfonamida (711,1 mg, 2,5 mmols, 1 eq., comercialmente disponível na Apollo) na presença de K_2CO_3 (347,2 mg, 2,5 mmols, 1 eq.) em DMA (5 ml), para dar 989,6 mg (88 %) do composto do título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,67 (m, 1H). HPLC (pico máximo) 91%; Rt 4,26 min. LC/MS: (ES+): 446,1, (ES-): 444,0.

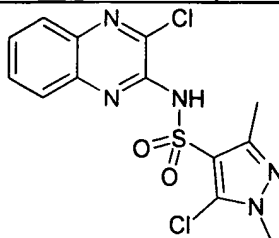
INTERMEDIÁRIO 51: 4,5-DICLORO-N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)TIOFE-NO-2-SULFONAMIDA (FÓRMULA II)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **F**, o intermediário **51** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (250 mg, 1,3 mmol, 1 eq.) e 4,5-diclorotiofeno-2-sulfonamida (291,5 mg, 1,3 mmol, 1 eq.) na presença de K_2CO_3 (173,6 mg, 1,3 mmol, 1 eq.) em DMA (3 ml), para dar 439 mg (89 %) do composto do título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,93-7,89 (m, 1H),

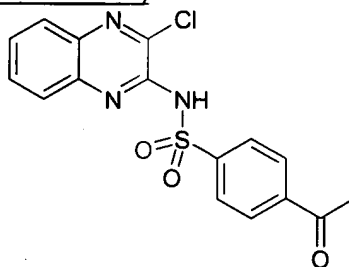
7,84-7,81 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H). HPLC (pico máximo) 95%; Rt 4,25 min. LC/MS: (ES+):395,9, (ES-):393,9.

INTERMEDIÁRIO 52: 5-CLORO-N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)-1,3-DIME-TIL-1H-PIRAZOL-4-SULFONAMIDA (FÓRMULA II)



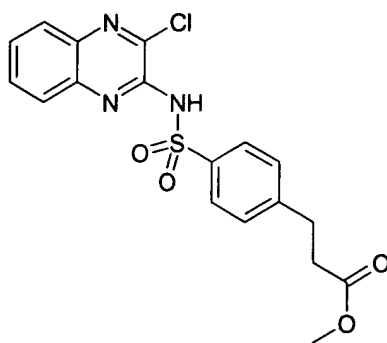
5 Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **F**, o intermediário **52** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (300 mg, 1,5 mmol, 1 eq.) e 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida (316 mg, 1,5 mmol, 1 eq.) na presença de K₂CO₃ (208,3 mg, 1,5 mmol, 1 eq.) em DMA (3 ml), para dar 374,1 mg (67 %) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,00-7,5 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 2,46 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 96%; Rt 3,09 min.

INTERMEDIÁRIO 53: 4-ACETIL-N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)BENZENOSSULFONAMIDA (FÓRMULA II)



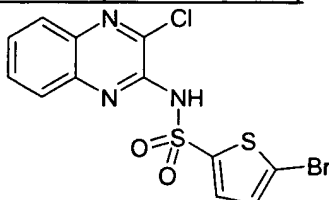
15 Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **F**, o intermediário **53** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (250 mg, 1,3 mmol, 1 eq.) e 4-acetilbenzenossulfonamida (250,24 mg, 1,3 mmol, 1 eq.) na presença de K₂CO₃ (173,59 mg, 1,3 mmol, 1 eq.) em DMA (3 ml), para dar 330 mg (73 %) do composto do título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,28 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,89-7,84 (m, 2H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 2,61 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 94%; Rt 3,34 min. LC/MS: (ES+):362,1, (ES-):360,1.

INTERMEDIÁRIO 54: 3-(4-[(3-CLOROQUINOXALIN-2-IL)AMINO]SULFONILA)FENILA)PROPANOATO DE METILA (FÓRMULA II)



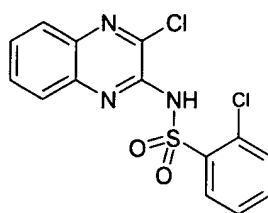
Segundo o protocolo apresentado no procedimento F, o intermediário **54** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (200 mg, 1 mmol, 1 eq.) e 3-[4-(aminossulfonila)fenila]propanoato de metila de (244,5 mg, 1 mmol, 1 eq.) na presença de K_2CO_3 (138,9 mg, 1 mmol, 1 eq.) em DMA (2 ml), para dar 278,7 mg (68 %) do composto do título como um sólido amarelo. 1H RMN (DMSO- d_6) δ 11,50 (br s, 1H), 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8-7,58 (m, 4H), 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,91 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H). HPLC (pico máximo) 81%; Rt 3,65 min.

INTERMEDIÁRIO 55: 5-BROMO-N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)TIOFENO-2-SULFONAMIDA (FÓRMULA II)



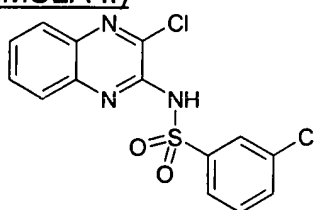
Segundo o protocolo apresentado no procedimento F, o intermediário **55** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (740 mg, 3,7 mmols, 1 eq.) e 5-bromotiofeno-2-sulfonamida (900,2 mg, 3,7 mmols, 1 eq.) na presença de K_2CO_3 (513,8 mg, 3,7 mmols, 1 eq.) em DMA (7 ml), para dar 235 mg (16 %) do composto do título. 1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,92-7,89 (m, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,67 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,26 (d, J = 4,1 Hz, 1H). HPLC (pico máximo) 97%; Rt 3,91 min. LC/MS: (ES $^+$):405,9, (ES $^-$):403,8.

INTERMEDIÁRIO 56: 2-CLORO-N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)BENZENOSSULFONAMIDA (FÓRMULA II)



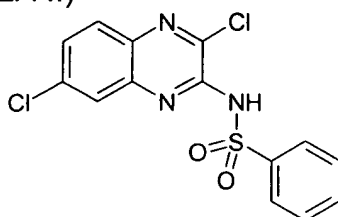
Segundo o protocolo apresentado no procedimento **F**, o intermediário **56** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (700 mg, 3,5 mmols, 1 eq.), 2-clorobenzenossulfonamida (674 mg, 3,5 mmols, 1 eq.) na presença de K_2CO_3 (486 mg, 3,52 mmols, 1 eq.) em DMA (7 ml), para dar 1184,9 mg (95 %) do composto do título como um sólido branco. 1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,32-8,26 (m, 1H), 7,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,75-7,57 (m, 7H). HPLC (pico máximo) 90%; Rt 3,64 min. LC/MS: (ES+): 354,2, (ES-): 352,2.

INTERMEDIÁRIO 57: 3-CLORO-N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)BENZENOSSULFONAMIDA (FÓRMULA II)



Segundo o protocolo apresentado no procedimento **F**, o intermediário **57** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (500 mg, 2,5 mmols, 1 eq.) e 3-clorobenzenossulfonamida (481,4 mg, 2,5 mmols, 1 eq., comercialmente disponível na Lancaster) na presença de K_2CO_3 (347,2 mg, 2,5 mmols, 1 eq.) em DMA (5 ml), para dar 782 mg (88 %) do composto do título como um pó amarelo. 1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,18 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,83-7,71 (m, 3H), 7,68-7,63 (m, 2H). HPLC (pico máximo) 93%; Rt 4,15 min. LC/MS: (ES+):354,1, (ES-): 352,1.

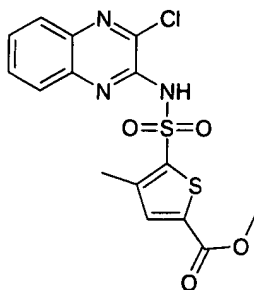
INTERMEDIÁRIO 58: N-(3,6-DICLOROQUINOXALIN-2-ILA)BENZENOSULFONAMIDA (FÓRMULA II)



Segundo o protocolo apresentado no procedimento **F**, o intermediário **58** é obtido a partir de 2,3,6-tricloroquinoxalina (300 mg, 1,3 mmol,

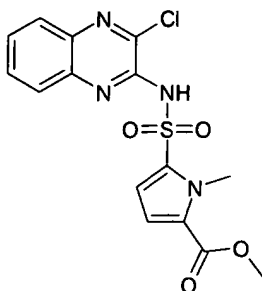
1 eq., comercialmente disponível na Acros) e benzenossulfonamida (202 mg, 1,3 mmol, 1 eq.) na presença de K_2CO_3 (177,6 mg, 1,3 mmol, 1 eq.) em DMA (9 ml), e em seguida lavando com ACN quente para dar 97,6 mg (21 %) do composto do título como um sólido bege. 1H RMN (DMSO- d_6) δ 8-30-
 5 8,10 (m, 2H), 8-7,75 (m, 2H), 7,70-7,50 (m, 4H), Rt 3,85 min. HPLC (pico máximo) 99 %; Rt 3,86 min.

INTERMEDIÁRIO 59: 5-[[[3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)AMINO]SULFONILA]-4-METILTIOFENO-2-CARBOXILATO DE METILA (FÓRMULA II)



10 Seguindo o protocolo apresentado no procedimento F, o intermediário **59** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (295 mg; 1,48 mmol; 1eq) e 5-(aminossulfonila)-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metila (348,22 mg; 1,48 mmol; 1eq) na presença de K_2CO_3 (204,54 mg; 1,48 mmol; 1eq) em DMA (4 ml), para dar 426,2 mg (72%) do composto do título. 1H RMN
 15 (DMSO- d_6) δ 7,90-7,58 (m, 5H), 3,84 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 99%; Rt 4,05 min. LC/MS: (ES+): 398,1, (ES-): 396,1.

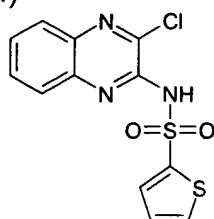
INTERMEDIÁRIO 60: 5-[[[3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)AMINO]SULFONILA]-1-METIL-1H-PIRROL-2-CARBOXILATO DE METILA DE METILA (FÓRMULA II)



20 Seguindo o protocolo apresentado no procedimento F, o intermediário **60** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (500 mg; 2,51 mmols; 1eq) e 5-(aminossulfonila)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metila (548,22

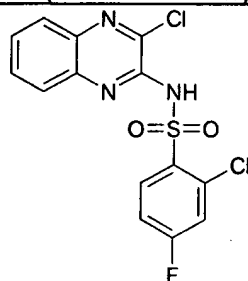
mg; 2,51 mmols; 1eq) na presença de K_2CO_3 (347,18 mg; 2,51 mmols; 1eq) em DMA (5 ml), para dar 545,3 mg (57%) do composto do título. 1H RMN (DMSO- d_6) δ 11,21 (br s, 1H), 8,08 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,82 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,69 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,76 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 99%; Rt 3,32 min. LC/MS: (ES+): 381,2, (ES-): 379,2.

INTERMEDIÁRIO 61: N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)TIOFENO-2-SULFO-NAMIDA (FÓRMULA II)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento F, o intermediário **61** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (650,00 mg; 3,27 mmols; 1,00 eq) e tiofeno-2-sulfonamida (533,03 mg; 3,27 mmols; 1,00eq) na presença de K_2CO_3 (451,33 mg; 3,27 mmols; 1,00 eq) em DMA (7 ml), para dar 693 mg (65,13 %) do composto do título. 1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,99-7,97 (m, 3H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H). HPLC (pico máximo) 87,42%; Rt 3,51 min. LC/MS: (ES+): 326,1, (ES-): 324,1.

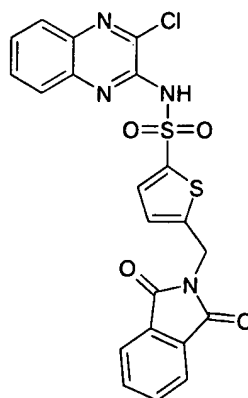
INTERMEDIÁRIO 62: 2-CLORO-N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)-4-FLUOROBENZENOSULFONAMIDA (FÓRMULA II)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento F, o intermediário **62** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (300,00 mg; 1,51 mmol; 1eq) e 2-cloro-4-fluoroobenzenosulfonamida (315,96 mg; 1,51 mmol; 1eq) na presença de K_2CO_3 (208,31 mg; 1,51 mmol; 1eq) em DMA (3 ml), para dar 479,8 mg (85,5%) do composto do título como um sólido bege. 1H

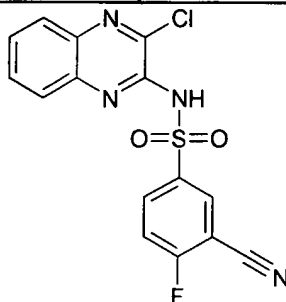
RMN (DMSO-d6) δ 8,35 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,69-7,56 (m, 2H), 7,48 (dt, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), (, H). HPLC (pico máximo) 90,5%; Rt 3,76 min. LC/MS: (ES+): 372,2, (ES-): 370,2.

5 INTERMEDIÁRIO 63: N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)-5-[(1,3-DIOXO-1,3-DIHIDRO-2H-ISOINDOL-2-ILA)METILA]TIOFENO-2-SULFONAMIDA (FÓRMULA II)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **F**, o intermediário **63** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (800 mg; 4,02 mmols; 1eq) e 5-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ila)metila]tiofeno-2-sulfonamida (1295,68 mg; 4,02 mmols; 1eq) na presença de K₂CO₃ (555,48 mg; 4,02 mmols; 1eq) em DMA (8 ml), para dar 647 mg (33%) do composto do título. ¹H RMN (DMSO-d6) δ 7,92-7,79 (m, 7H), 7,72-7,61 (m, 2H), 7,14 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H). HPLC (pico máximo) 88%; Rt 3,95 min. LC/MS: (ES+): 485,2, (ES-): 483,2.

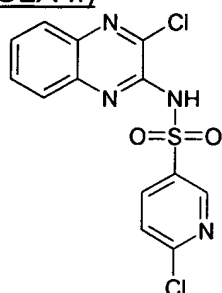
15 INTERMEDIÁRIO 64: N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)-3-CIANO-4-FLÚOR-BENZENOSSULFONAMIDA (FÓRMULA II)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **F**, o intermediário **64** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (1000 mg; 5,02

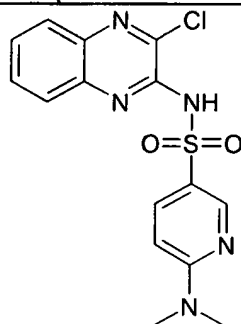
mmols; 1eq) e 3-ciano-4-fluorobenzenossulfonamida (1005,79 mg; 5,02 mmols; 1eq) na presença de K_2CO_3 (694,35 mg; 5,02 mmols; 1eq) em DMA (40 ml), para dar 541 mg (30%) do composto do título como um sólido amarelo. 1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,65 (dd, J = 6,0, 2,2 Hz, 1H), 8,54-8,47 (m, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,67-7,59 (m, 1H). HPLC (pico máximo) 97%; Rt 3,57 min. LC/MS: (ES+): 363,2, (ES-): 361,2.

INTERMEDIÁRIO 65: 6-CLORO-N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)PIRIDINA-3-SULFONAMIDA (FÓRMULA II)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **F**, o intermediário **65** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (200 mg; 1 mmol; 1 eq) e 6-Cloropiridina-3-sulfonamida (193,55 mg; 1 mmol; 1 eq) na presença de K_2CO_3 (138,87 mg; 1 mmol; 1 eq) em DMA (2 ml), para dar 292 mg (82%) do composto do título como um pó. 1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 2,6, 8,3 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 1,1, 8,3 Hz, 2H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 1H). HPLC (pico máximo) 97%; Rt 3,45 min. LC/MS: (ES+): 355,2, (ES-): 353,2.

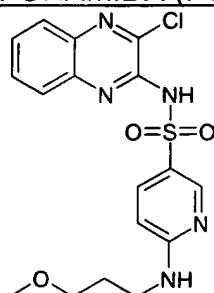
INTERMEDIÁRIO 66: N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)-6-(DIMETILAMINO)PIRIDINA-3-SULFONAMIDA (FÓRMULA II)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **F**, o intermediário **66** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (250 mg; 1,26 mmol; 1eq) e amida do ácido 6-dimetilamino-piridina-3-sulfônico (252,77 mg; 1,26

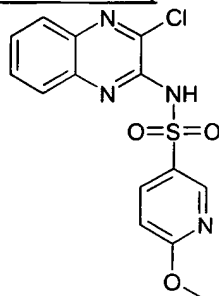
mmol; 1eq) na presença de K_2CO_3 (173,59 mg; 1,26 mmol; 1eq) em DMA (3 ml), para dar 252 mg (55%) do composto do título como um pó. 1H RMN (DMSO- d_6) δ 11,26 (br s, 1H), 8,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 2,3, 9,0 Hz, 1H), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,66 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,08 (s, 6H). HPLC (pico máximo) 89,63%; Rt 2,39 min. LC/MS: (ES+): 364,3, (ES-): 362,3.

INTERMEDIÁRIO 67: N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)-6-[(3-METOXIPROPILA)AMINO]PIRIDINA-3-SULFONAMIDA (FÓRMULA II)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **F**, o intermediário **67** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (250 mg; 1,26 mmol; 1eq) e 6-[(3-metoxipropila)amino]piridina-3-sulfonamida (308,11 mg; 1,26 mmol; 1eq) na presença de K_2CO_3 (173,59 mg; 1,26 mmol; 1eq) em DMA (3 ml), para dar 388 mg (76%) do composto do título como um pó. 1H RMN (DMSO- d_6) δ (, H), 11,29 (br s, 1H), 8,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,90-7,85 (m, 2H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 6,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,35-3,27 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 1,76-1,67 (m, 2H). HPLC (pico máximo) 84,5%; Rt 2,44 min. LC/MS: (ES+): 408,3, (ES-): 406,3.

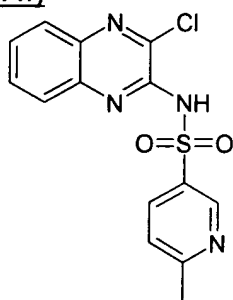
INTERMEDIÁRIO 68: N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)-6-METOXIPRIDINA-3-SULFONAMIDA (FÓRMULA II)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **F**, o intermediário **68** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (250,00 mg; 1,26

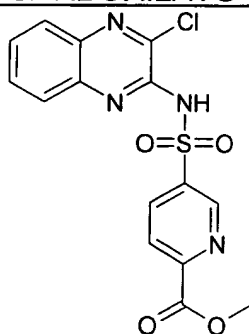
mmol; 1eq) e 6-metoxipiridina-3-sulfonamida (236,39 mg; 1,26 mmol; 1 eq) na presença de K_2CO_3 (173,59 mg; 1,26 mmol; 1 eq) em DMA (3 ml), para dar 230 mg (52%) do composto do título como um pó. 1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,92 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 8,43-8,39 (m, 1H), 7,91-7,86 (m, 2H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,02 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 80%; Rt 3,28 min. LC/MS: (ES+): 351,1, (ES-): 349,2.

INTERMEDIÁRIO 69: N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)-6-METILPIRIDINA-3-SULFONAMIDA (FÓRMULA II)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento F, o intermediário **69** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (500 mg; 2,51 mmols; 1eq.), piridina do ácido 6-metil-piridina-3-sulfônico (432,59 mg; 2,51 mmols; 1eq.) na presença de K_2CO_3 (347,18 mg; 2,51 mmols; 1eq.) em DMA (5 ml), para dar 451 mg (54%) do composto do título como um pó vermelho. HPLC (pico máximo) 94%; Rt 2,72 min. LC/MS: (ES+): 335,1, (ES-): 333,1.

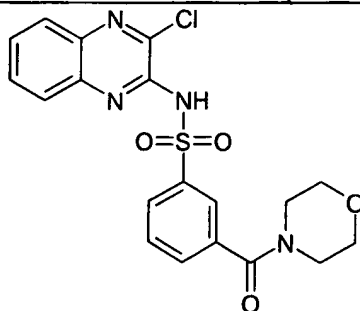
INTERMEDIÁRIO 70: METILA 5-[[[(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)AMINO]SULFONILA]PIRIDINA-2-CARBOXILATO (FÓRMULA II)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento F, o intermediário **70** é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (92,06 mg; 0,46 mmol; 1 eq.) e 5-(aminossulfonil)piridina-2-carboxilato de metila (100 mg; 0,46 mmol; 1 eq.) na presença de K_2CO_3 (63,92 mg; 0,46 mmol; 1 eq.) em DMA (1,5 ml), para dar 112 mg (65%) do composto do título como um pó

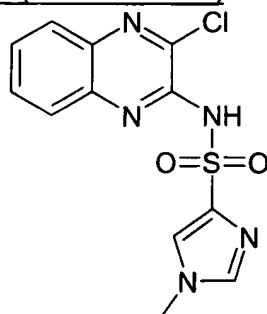
marrom. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,30 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 9 e 3 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 3,90 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 83%; Rt 3,22 min. LC/MS: (ES+): 379 e (ES-): 377.

5 INTERMEDIÁRIO 71: N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)-3-(MORFOLIN-4-ILCARBONILA) BENZENOSSULFONAMIDA (FÓRMULA II)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento F, o intermediário 71 é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (800 mg; 4,02 mmols; 1 eq.) e 3-(morfolina-4-carbonila)-benzenossulfonamida (1086,45 mg; 4,02 mmols; 1 eq.) na presença de K_2CO_3 (555,48 mg; 4,02 mmols; 1 eq.) em DMA (8 ml), para dar 1267 mg (73%) do composto do título como um sólido amarelo. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,22-8,18 (m, 2H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,70-7,63 (m, 3H), 3,63-3,27 (m, 8H). HPLC (pico máximo) 92%; Rt 3,13 min. LC/MS: (ES+): 433,2, (ES-): 431,2.

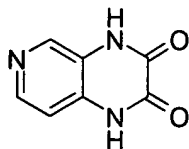
15 INTERMEDIÁRIO 72: N-(3-CLOROQUINOXALIN-2-ILA)-1-METIL-1H-IMIDAZOL-4-SULFONAMIDA (FÓRMULA II)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento F, o intermediário 72 é obtido a partir de 2,3-dicloroquinoxalina (500 mg; 2,51 mmols; 1 eq.) e 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (404,9 mg; 2,51 mmols; 1 eq.) na presença de K_2CO_3 (347,18 mg; 2,51 mmols; 1 eq.) em DMA (5 ml), para dar 3516 mg (65,5%) do composto do título. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,15 (s, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,74 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 3,73 (s, 3H). HPLC (pico má-

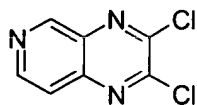
ximo) 92%; Rt 2,41 min. LC/MS: (ES+):324,0, (ES-): 321,9.

INTERMEDIÁRIO 73: 1,4-DIHIIDROPIRIDO[3,4-B]PIRAZINA-2,3-DIONA
(FÓRMULA VIII)



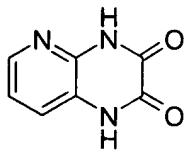
A uma suspensão de 3,4-diaminopiridina (10 g, 0,068 mol) em
5 HCl aquoso a 4 N (100 ml) é adicionado ácido oxálico (10,4 g, 0,082 mol) e a mistura reacional é refluxada por 20 horas. A mistura reacional é resfriada e o sólido precipitado é filtrado, lavado com água e em seguida secado a vácuo para dar 9 g (80 %) do composto do título como um sólido. HPLC (pico máximo) 98%. LC/MS: (ES+):164,3.

10 INTERMEDIÁRIO 74: 2,3-DICLORO-PIRIDO(3,4-B)PIRAZINA (FÓRMULA IV)



A uma solução de 1,4-dihidropirido[3,4-b]pirazina-2,3-diona (9 g, 0,055 mol) in POCl₃ (90 ml) é adicionado Et₃N (6,7 g, 0,066 mol) e a mistura reacional é refluxada por 20 horas em uma atmosfera de N₂. A mistura reacional é resfriada e cuidadosamente resfriada bruscamente com água gelada (1 kg) e o produto é extraído com EtOAc (3x150 ml). A camada orgânica combinada é lavada com água, secada em MgSO₄ e evaporada à pressão reduzida para dar 6g (54%) do composto do título como um sólido. TLC - Clorofórmio / metanol (9/1): R_f = 0,8, HPLC (pico máximo) 98%.

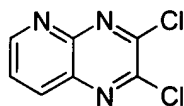
20 INTERMEDIÁRIO 75: 1,4-DIHIIDROPIRIDO[2,3-B]PIRAZINA-2,3-DIONA
(FÓRMULA VIII)



A uma suspensão de 2,3-diaminopiridina (20 g, 0,136 mol) em
HCl aquoso a 4 N (200 ml) é adicionado ácido oxálico (20,7 g, 0,164 mol) e a mistura reacional é refluxada por 20 horas. A mistura reacional é resfriada
25 e o sólido precipitado é filtrado, lavado com água e secado a vácuo para dar

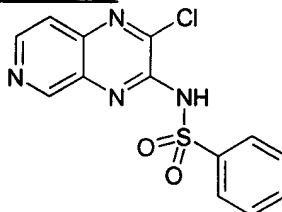
20 g (89 %) do composto do título como um sólido. HPLC (pico máximo) 98%.

INTERMEDIÁRIO 76: 2,3-DICLORO-PIRIDO(2,3-B)PIRAZINA (FÓRMULA IV)



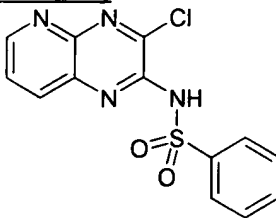
5 A uma solução de 1,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazina-2,3-diona (10 g, 0,0613 mol) em POCl₃ (100 ml) foi adicionado Et₃N (9 g, 0,092 mol) e a mistura reacional foi refluxada por 18 horas em uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi cuidadosamente resfriada bruscamente com água gelada (1 kg) e o produto foi extraído com EtOAc (3x150 ml). A camada
10 orgânica combinada é lavada com água, secada em MgSO₄ e evaporada à pressão reduzida para dar 8 g (65 %) do composto do título como um sólido. TLC - Clorofórmio / metanol (9/1): R_f = 0,8, HPLC (pico máximo) 98 %.

INTERMEDIÁRIO 77: N-(2-CLOROPIRIDO[3,4-B]PIRAZIN-3-ILA)BENZENOSSULFONAMIDA (FÓRMULA II)



15 2,3-dicloro-pirido(3,4-b)pirazina (300 mg, 1,5 mmol, 1 eq.), benzenossulfonamida (235,8 mg, 1,5 mmol, 1 eq.) e K₂CO₃ (207,3 mg, 1,5 mmol, 1 eq.) são recuperadas em DMA anidro (10 ml) em uma atmosfera de argônio. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente por 3 dias, e em seguida água (15 ml) é adicionada. A fase aquosa é lavada com EtOAc
20 (4x10 ml) e em seguida liofilizada. O resíduo sólido obtido é extraído com DCM e o solvente é evaporado até quase a secura e em seguida purificado por HPLC preparatória usando um gradiente de H₂O, TFA A 0,1%/ ACN, TFA A 0,1%, para dar 21,7 mg (5%) do composto do título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 3H). HPLC (pico máximo) 95%; Rt 1,71 min.
25 LC/MS: (ES⁺): 321,0, (ES⁻): 319,0.

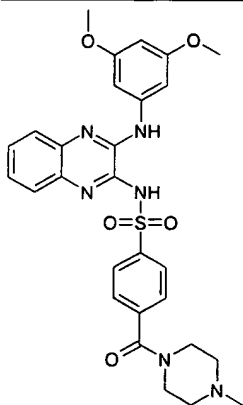
INTERMEDIÁRIO 78: N-(3-CLOROPIRIDO[2,3-B]PIRAZIN-2-ILA)BENZE-
NOSSULFONAMIDA (FÓRMULA II)



2,3-dicloro-pirido(2,3-b)pirazina (300 mg; 1,5 mmol; 1 eq.), benzenossulfonamida (235,8 mg, 1,5 mmol, 1 eq.) e K_2CO_3 (207,3 mg, 1,5 mmol, 1 eq.) são recuperadas em DMA anidro (10 ml) em uma atmosfera de argônio. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente por 7 dias. O solvente é evaporado e o resíduo obtido é purificado por HPLC preparatória usando um gradiente de H_2O , TFA A 0,1%/ ACN, TFA A 0,1%, para dar 82,1 mg (17 %) do composto do título. 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 8,67 (dd, $J = 5,7, 1,5$ Hz, 1H), 8,57 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1,8 Hz, 2H), 7,57 (dd, $J = 7,9, 5,7$ Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 4H). HPLC (pico máximo) 94%; Rt 1,96 min. LC/MS: (ES+): 321,0, (ES-): 319,0.

PROCEDIMENTO G

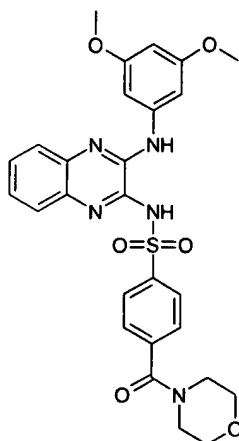
INTERMEDIÁRIO 79: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-4-[(4-METILPIPERAZIN-1-ILA)CARBONILA]BENZENOSSULFONAMIDA (FÓRMULA I)



Ácido 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]benzoico (162 mg; 0,34 mmol; 1 eq.), EDC-HCl (71,10 mg; 0,37 mmol; 1,10 eq.) e HOBt (50,11 mg; 0,37 mmol; 1,10 eq.) foram recuperados em DCM (6 ml) e em seguida DIEA (84,89 μ l; 0,51 mmol; 1,50 eq.) e 1-metilpiperazina (37,52 μ l; 0,34 mmol; 1 eq.) foram adicionados. A

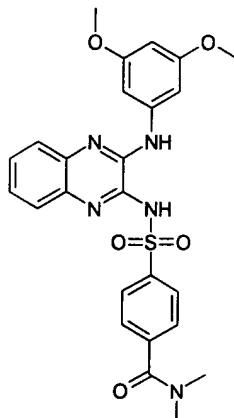
mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas. A solução foi lavada sucessivamente com uma solução saturada de NaHCO_3 , NH_4Cl e NaCl . A fase orgânica foi secada em MgSO_4 e concentrada até quase a secar para dar 171 mg (90 %) do composto do título como um pó amarelo. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 10,06 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,31 (br d, 2H), 7,21-7,14 (m, 2H), 6,15 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,76 (s, 6H), 3,65-3,35 (m, 4H), 3,10-2,85 (m, 4H), 2,63 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 97,1%; R_t 3,55 min. LC/MS: (ES+): 563,4, (ES-): 561,2.

10 INTERMEDIÁRIO 80: N-3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-4-(MORFOLIN-4-ILCARBONILA)BENZENOSSULFONAMIDA) (FÓRMULA I)

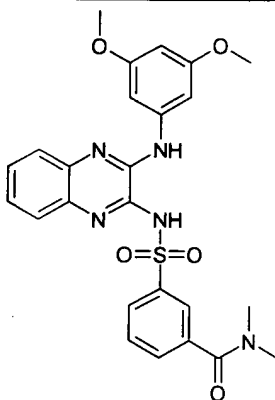


Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **G**, o Exemplo **80** é obtido a partir de ácido 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]benzoico (160 mg; 0,33 mmol; 1 eq.), EDC-HCl (70,22 mg; 0,37 mmol; 1,10 eq.), HOBT (49,49 mg; 0,37 mmol; 1,10 eq.), DIEA (83,84 μl ; 0,5 mmol; 1,50 eq.) e morfolina (29,01 μl ; 0,33 mmol; 1 eq.) em DCM (6 ml) para dar o composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem com HCl em MeOH dá 165 mg (90%) do composto do título como um pó amarelo. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 12,34 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,90 (br s, 1H), 7,61-7,55 (m, 3H), 7,40-7,34 (m, 4H), 6,23 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,62-3,27 (m, 8H). HPLC (pico máximo) 98,4%; R_t 4,19 min. LC/MS: (ES+): 550,2, (ES-): 548,8.

20 INTERMEDIÁRIO 81: 4-[(3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-

2-ILA}AMINO) SULFONILA]-N,N-DIMETILBENZAMIDA (FÓRMULA I)

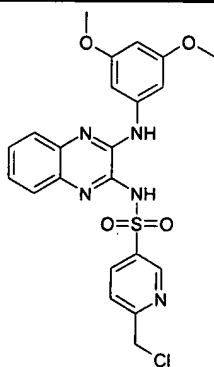
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **G**, o Exemplo **81** é obtido a partir de ácido 4-[[{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}amino)sulfonila]benzoico (166 mg; 0,35 mmol; 1 eq.), EDC-HCl (72,85 mg; 0,38 mmol; 1,1 eq.), HOBT (51,35 mg; 0,38 mmol; 1,1 eq.), DIEA (86,98 µl; 0,52 mmol; 1,50 eq.) e dimetilamina (172,74 µl; 2 M; 0,35 mmol; 1 eq.) in DCM (6 ml) para dar 155 mg (88%) do composto do título como um composto de origem (pó amarelo). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,36 (br s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,90 (br s, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 4H), 6,22 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 6H), 2,97 (s, 3H), 2,86 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 4,38 min. LC/MS: (ES⁺): 508,1, (ES⁻): 506,1.

INTERMEDIÁRIO 82: 3-[[{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}AMINO) SULFONILA]-N,N-DIMETILBENZAMIDA (FÓRMULA I)

Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **G**, o Exemplo **82** é obtido a partir de ácido 3-[[{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}amino)sulfonila]benzoico (110 mg; 0,23 mmol; 1 eq.), EDC-HCl (48,28

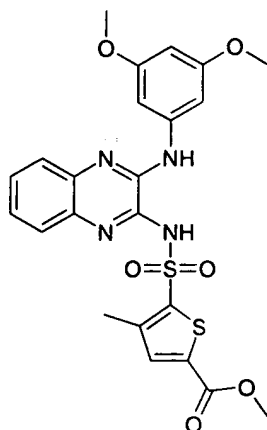
mg; 0,25 mmol; 1,1 eq.), HOBT (34,03 mg; 0,25 mmol; 1,1 eq.), DIEA (57,64 μ l; 0,34 mmol; 1,5 eq.) e dimetilamina (114,46 μ l; 2 M; 0,23 mmol; 1 eq.) em DCM (4,5 ml) para dar 102 mg (88%) do composto do título como um composto de origem (pó amarelo). ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 12,34 (br s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,17-8,12 (m, 2H), 7,90 (br s, 1H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 4H), 6,22 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,75 (s, 6H), 2,97 (s, 3H), 2,87 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 4,34 min. LC/MS: (ES+): 508,3, (ES-): 506,1.

10 INTERMEDIÁRIO 83: 6-(CLOROMETILA)-N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}PIRIDINA-3-SULFONAMIDA (FÓRMULA I)



N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-6-(hidroximetila)piridina-3-sulfonamida (90 mg; 0,19 mmol; 1eq.) é dissolvida em CHCl_3 (10 ml) à temperatura ambiente. Cloreto de tionila (0,05 ml; 0,39 mmol; 2eq.) é adicionado e a mistura reacional é agitada por 1 hora e 30 minutos. Água e NaHCO_3 aquoso são adicionados e o produto é extraído com DCM. A fase orgânica é secada em sulfato de magnésio e o solvente é evaporado à pressão reduzida para dar 100 mg (108%) do composto do título como um pó. Ele foi usado como tal na etapa seguinte. HPLC (pico máximo) 35%; Rt 4,78 min, LC/MS: (ES+) 486,22, (ES-) 484,22.

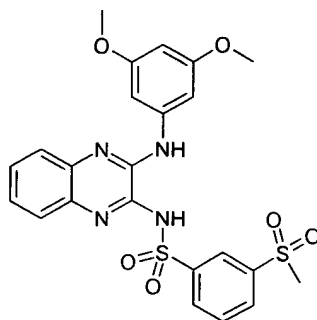
INTERMEDIÁRIO 84: 5-[(3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUI-NOXALIN-2-ILA)AMINO)SULFONILA]-4-METILTIOFENO-2-CARBOXILATO DE METILA (FÓRMULA I)



- 5-[(3-cloroquinoxalin-2-ila)amino]sulfonila}-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metila (100 mg; 0,25 mmol; 1 eq) e 3,5-dimetoxianilina (42,35 mg; 0,28 mmol; 1,1 eq) são recuperados em EtOH (2 ml) e a suspensão resultante é aquecida até 170°C por 6 minutos com alta absorção no microondas. O precipitado formado é removido por filtração e lavado com EtOH e em seguida secado a vácuo a 40°C por 1 dia. O sólido é lavado com EtOH quente e em seguida THF para dar, depois de esfriamento a 4°C, 103,6 mg (80%) do composto do título como um pó. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,64 (brs, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,89 (brs, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,46-7,34 (m, 2H), 7,32 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 6,26 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 2,48 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 95%; Rt 4,93 min.
- 15 LC/MS: ES+ 515,2, ES- 512,9.

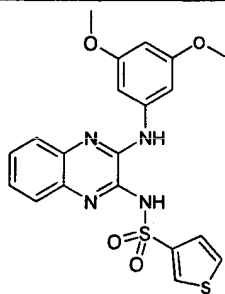
PROCEDIMENTO H

EXEMPLO 1: N-[3-(3,5-DIMETÓXI-FENILAMINO)-QUINOXALIN-2-ILA]-3-METANOSSULFONIL-BENZENOSSULFONAMIDA (1) (ESQUEMA 5)



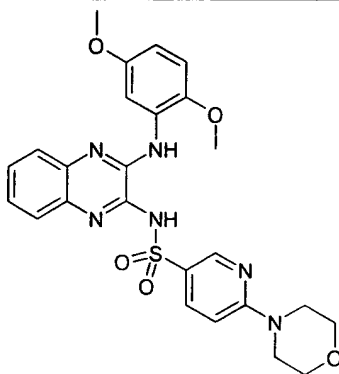
N-(3,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina (50 mg, 0,17 mmol), cloreto de 3-(metilsulfonila) benzenossulfonila (64 mg, 0,26 mmol, comercialmente disponível na Matrix) são dissolvidos em uma mistura 1 para 1 de piridina e 1,2-diclorobenzeno (0,4 ml) e a mistura reacional é aquecida a 100°C no micro-ondas por 20 minutos. Quando TLC confirma o consumo total do material de partida, a mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente. O precipitado formado é filtrado e purificado por cromatografia em coluna, usando CHCl₃: MeOH como eluente, para dar 18 mg (21%) do composto do título como um sólido marrom-claro. HPLC (pico máximo) 84%, rt. 4,2 min. LC/MS: (ES⁺): 515.

EXEMPLO 2: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}TIO-ENO-3-SULFONAMIDA (2) (ESQUEMA 5)



Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento H, o Exemplo 2 é obtido a partir de N-(3,5-dimetoxifenila)quinoxalina cloreto e tiofeno-3-sulfonila (comercialmente disponível na ABCR) em uma mistura 1 para 2 de piridina:diclorobenzeno (sólido amarelo, 8 mg, 11 %). HPLC (pico máximo) 94%, rt. 4,51 min. LC/MS: (ES⁺): 443.

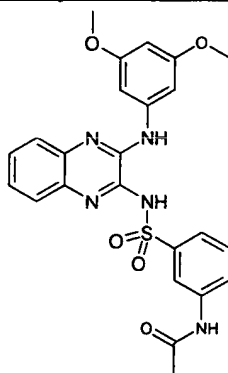
EXEMPLO 3: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-6-MORFOLIN-4-ILA PIRIDINA-3-SULFONAMIDA (3) (ESQUEMA 5)



Exemplo 3 é obtido a partir de N-(2,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina (65 mg, 0,22 mmol, 1 eq.) e cloreto de 6-morfolin-4-sulfonila (86,4 mg, 0,33 mmol, 1,5 eq., comercialmente disponível na ASDI) em uma mistura 1 para 2 de piridina: diclorobenzeno para dar 12,2 mg (11 %) do composto do título como um sólido marrom. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,40-12,20 (br s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,75-8,65 (m, 1H), 8,58-8,45 (m, 1H), 8,15-7,83 (m, 2H), 7,70-750 (m, 1H), 7,45-7,25 (m, 2H), 7,10-6,75 (m, 2H), 6,68-6,5 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,70-3,54 (m, 8H). HPLC (pico máximo) 95%; Rt 4,36 min. LC/MS: (ES⁺): 523,3; (ES⁻): 521,3.

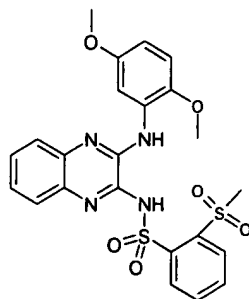
10 PROCEDIMENTO I

EXEMPLO 4: N-{3-[(3-{[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}A-MINO)SULFONILA]FENILA}ACETAMIDA (4) (ESQUEMA 5)



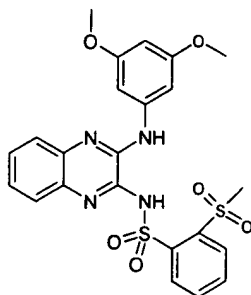
N-(3,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina (50 mg, 0,168 mmol), cloreto de 3-Acetilaminobenzeno-sulfonila (59 mg, 0,5 mmol, comercialmente disponível na INTERCHIM) são dissolvidos em uma mistura 1 para 2 de piridina: diclorobenzeno (0,3 ml) e a mistura reacional é aquecida até 150°C por uma noite em um agitador orbital. Quando TLC confirma o consumo total do material de partida, a mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente. O precipitado formado é filtrado e purificado por cromatografia em coluna, usando Pet.Éter: EtOAc como eluente, para dar 20 mg (24 %) do composto do título como um sólido amarelo. HPLC (pico máximo) 89 %, rt. 4,08 min. LC/MS: (ES⁺): 494.

EXEMPLO 5: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-2-(METILSULFONILA) BENZENOSSULFONAMIDA (5) (ESQUEMA 5)



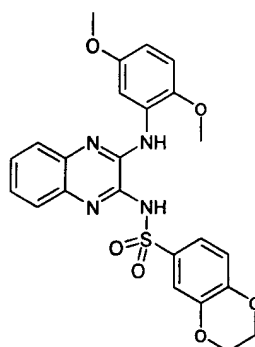
Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento I, o Exemplo 5 é obtido a partir de N-(2,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e cloreto de 2-(metilsulfonila)benzenossulfonila (comercialmente disponível na Acros) em uma mistura 1 para 2 de piridina:diclorobenzeno (sólido amarelo-escuro, 10 mg, 14 %). HPLC (pico máximo) 96 %, rt. 4,48 min. LC/MS: (ES+): 515.

10 EXEMPLO 6: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-2-(METILSULFONILA) BENZENOSSULFONAMIDA (6) (ESQUEMA 5)



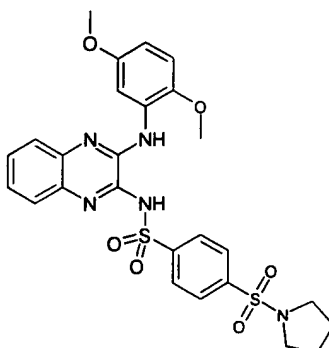
Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento I, o Exemplo 6 é obtido a partir de N-(3,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e cloreto de 2-(metilsulfonila)benzenossulfonila em piridina (sólido amarelo, 20 mg, 24 %). HPLC (pico máximo) 89 %, rt. 4,47 min. LC/MS: (ES+): 515.

15 EXEMPLO 7: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-2,3-DIHIDRO-1,4-BENZODIOXINA-6-SULFONAMIDA (7) (ESQUEMA 5)



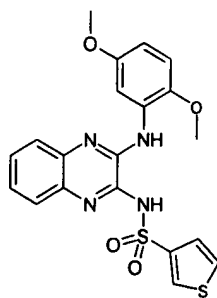
Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento I, o Exemplo 7 é obtido a partir de N-(2,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e cloreto de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-sulfonila (comercialmente disponível na Acros) em uma mistura 1 para 2 de piridina:diclorobenzeno (sólido marrom, 30 mg, 36%). HPLC (pico máximo) 98%, rt. 4,71 min. LC/MS: (ES+): 495,2.

EXEMPLO 8: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-4-(PIRROLIDIN-1-ILA SULFONILA)BENZENOSSULFONAMIDA (8)
(ESQUEMA 5)



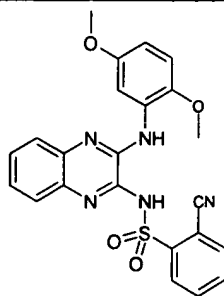
Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento I, o Exemplo 8 é obtido a partir de N-(2,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e cloreto de 4-(pirrolidin-1-ilsulfonila)benzeno-sulfonila (comercialmente disponível na Acros) em uma mistura 1 para 2 de piridina:diclorobenzeno (sólido marrom-escuro, 18 mg, 19 %). HPLC (pico máximo) 94 %, rt. 4,73 min. LC/MS: (ES+): 570.

EXEMPLO 9: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}TIO-FENO-3-SULFONAMIDA (9) (ESQUEMA 5)



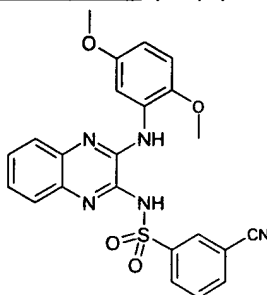
Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento I, o Exemplo 9 é obtido a partir de N-(2,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e cloreto de tiofeno-3-sulfonila em uma mistura 1 para 2 de piridina:diclorobenzeno (sólido amarelo, 15 mg, 20 %). HPLC (pico máximo) 98 %, rt. 4,64 min. LC/MS: (ES+): 443.

EXEMPLO 10: 2-CIANO-N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA} BENZENO SULFONAMIDA (10) (ESQUEMA 5)



Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento I, o Exemplo 10 é obtido a partir de N-(2,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e cloreto de 2-cianobenzenossulfonila em uma mistura 1 para 2 de piridina:diclorobenzeno (sólido amarelo, 15 mg, 19 %). HPLC (pico máximo) 95 %, rt. 4,56 min. LC/MS: (ES+): 462,2.

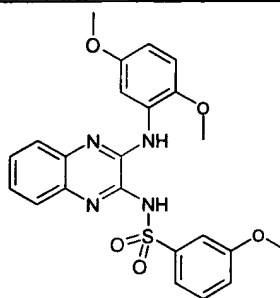
EXEMPLO 11: 3-CIANO-N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO] QUINOXALIN-2-ILA} BENZENO SULFONAMIDA (11) (ESQUEMA 5)



Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento I, o Exemplo 11 é obtido a partir de N-(2,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-

diamina e cloreto de 3-cianobenzenossulfonila em uma mistura 1 para 2 de piridina:diclorobenzeno (sólido marrom, 20 mg, 26 %). HPLC (pico máximo) 93%, rt. 4,65 min. LC/MS: (ES+): 462,2.

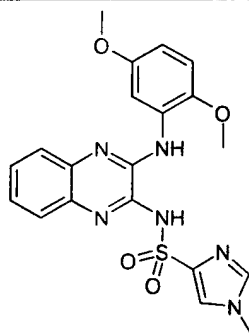
5 EXEMPLO 12: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-3-METOXIBENZENO SULFONAMIDA (12) (ESQUEMA 5)



Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento I, o Exemplo 12 é obtido a partir de N-(2,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e cloreto de 3-metoxibenzenossulfonila em uma mistura 1 para 2 de piridina:diclorobenzeno (sólido marrom, 20 mg, 25 %). HPLC (pico máximo) 88 %, rt. 4,84 min. LC/MS: (ES+): 467,1.

PROCEDIMENTO J

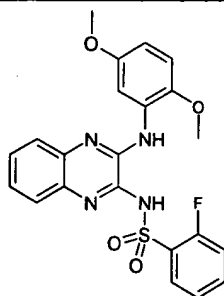
EXEMPLO 13: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-1-METIL-1H-IMIDAZOL-4-SULFONAMIDA (13) (ESQUEMA 5)



N-(2,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina (50 mg, 0,17 mmol), cloreto de 1-metilimidazol-4-sulfonila (91,4 mg, 0,51 mmol, comercialmente disponível na Acros) são dissolvidos em piridina (0,3 ml) e a mistura reacional é agitada à temperatura ambiente, por uma noite. Quando TLC confirma o consumo total de N-(2,5-dimetoxifenila) quinoxalina-2,3-diamina, o produto é extraído com CHCl₃. A camada orgânica é lavada com água, HCl a 1,5 N e salmoura e em seguida secada em Na₂SO₄. O solvente é removido à pressão reduzida e o resíduo obtido é purificado por recristalização

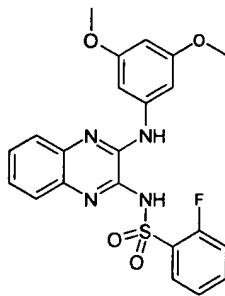
a partir de MeOH para dar 47 mg (64 %) do composto do título como um sólido amarelo. HPLC (pico máximo) 95 %, rt. 3,91 min. LC/MS: (ES⁺): 441,2.

5 EXEMPLO 14: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-2-FLUOROOBENZENO SULFONAMIDA (14) (ESQUEMA 5)



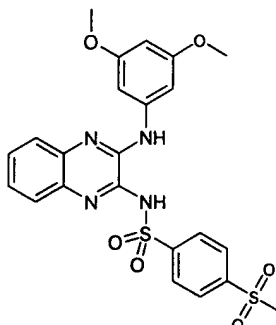
Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento J, o Exemplo 14 é obtido a partir de N-(2,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e cloreto de 2-fluoroobenzenossulfonila em piridina (sólido marrom-claro, 18,3 mg, 30 %). HPLC (pico máximo) 91 %, rt. 4,79 min. LC/MS: (ES⁺): 455,5.

10 EXEMPLO 15: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-2-FLUOROOBENZENO SULFONAMIDA (15) (ESQUEMA 5)



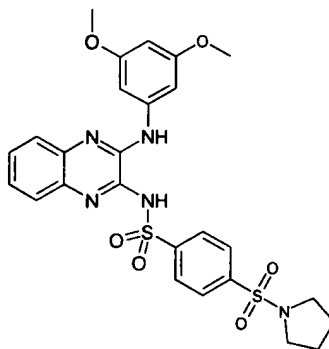
Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento J, o Exemplo 15 é obtido a partir de N-(3,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e cloreto de 2-fluoroobenzenossulfonila em piridina (sólido marrom-claro, 20 mg, 30 %). HPLC (pico máximo) 98 %, rt. 4,65 min. LC/MS: (ES⁺): 455,2.

EXEMPLO 16: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-4-(METILSULFONILA) BENZENOSSULFONAMIDA (16) (ESQUEMA 5)



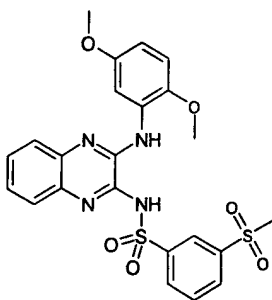
Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento J, o Exemplo 16 é obtido a partir de N-(3,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e cloreto de 4-(metilsulfonila)benzenossulfonila em piridina (sólido amarelo, 5 mg, 9 %). HPLC (pico máximo) 98 %, rt. 6,21 min. LC/MS: (ES+): 515.

EXEMPLO 17: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-4-(PIRROLIDIN-1-ILA SULFONILA)BENZENOSSULFONAMIDA (17) (ESQUEMA 5)



Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento J, o Exemplo 17 é obtido a partir de N-(3,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e cloreto de 4-(pirrolidin-1-ilsulfonila)benzeno-sulfonila em piridina (sólido amarelo, 32 mg, 33 %). HPLC (pico máximo) 89 %, rt. 4,6 min. LC/MS: (ES+): 570.

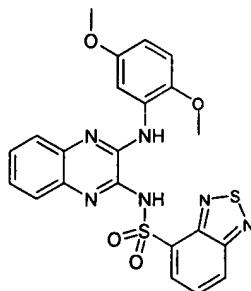
EXEMPLO 18: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-3-(METILSULFONILA) BENZENOSSULFONAMIDA (18) (ESQUEMA 5)



Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento J, o Exemplo 18 é obtido a partir de N-(2,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e cloreto de 3-(metilsulfonila)benzenossulfonila em piridina (sólido amarelo-escuro, 27 mg, 31 %). HPLC (pico máximo) 94 %, rt. 4,31 min.

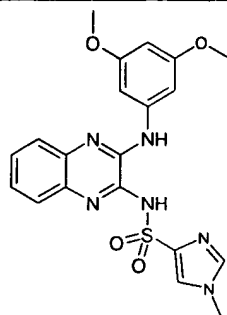
5 LC/MS: (ES+): 515.

EXEMPLO 19: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-2,1,3-BENZO THIADIAZOL-4-SULFONAMIDA (19) (ESQUEMA 5)



Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento J, o Exemplo 19 é obtido a partir de N-(2,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e cloreto de 2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfonila (comercialmente disponível na ACROS) em piridina (sólido amarelo, 40 mg, 48 %). HPLC (pico máximo) 89 %, rt. 4,79 min. LC/MS: (ES+): 495,1.

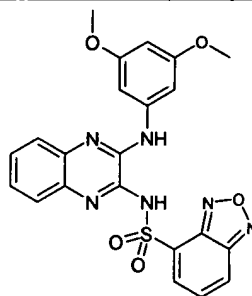
EXEMPLO 20: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-1-METIL-1H-IMIDAZOL-4-SULFONAMIDA (20) (ESQUEMA 5)



15 Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento J, o Exemplo 20 é obtido a partir de N-(3,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-

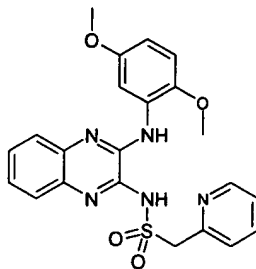
diamina e cloreto de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonila em piridina (sólido amarelo, 53 mg, 67 %). HPLC (pico máximo) 99 %, rt. 3,81 min. LC/MS: (ES+): 441,2.

EXEMPLO 21: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-2,1,3-BENZO XADIAZOL-4-SULFONAMIDA (21) (ESQUEMA 5)



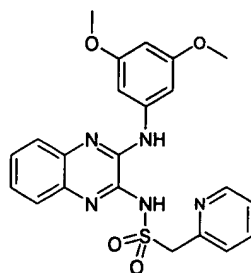
Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento J, o Exemplo 21 é obtido a partir de N-(3,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e cloreto de 2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonila (comercialmente disponível na ACROS) em piridina (sólido amarelo, 20 mg, 25 %). HPLC (pico máximo) 90 %, rt. 4,57 min. LC/MS: (ES+): 479.

EXEMPLO 22: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-1-PIRIDIN-2-ILA METANOSSULFONAMIDA (22) (ESQUEMA 5)



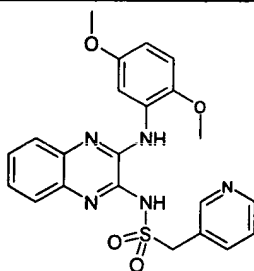
Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento J, o Exemplo 22 é obtido a partir de N-(2,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e triflato de cloreto de piridin-2-ilmetanossulfonila (comercialmente disponível na ARRAY) em piridina (sólido amarelo, 11 mg, 14 %). HPLC (pico máximo) 94 %, rt. 3,85 min. LC/MS: (ES+): 452.

EXEMPLO 23: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-1-PIRIDIN-2-ILA METANOSSULFONAMIDA (23) (ESQUEMA 5)



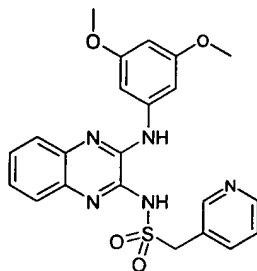
Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento J, o Exemplo 23 é obtido a partir de N-(3,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e triflato de cloreto de piridin-2-ilmetanossulfonila (comercialmente disponível na ARRAY) em piridina (sólido amarelo, 10 mg, 13 %). HPLC (pi-
5 co máximo) 94 %, rt. 3,75 min. LC/MS: (ES+): 452.

EXEMPLO 24: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-1-PIRIDIN-3-ILA METANOSSULFONAMIDA (24) (ESQUEMA 5)



Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento J, o Exemplo 24 é obtido a partir de N-(2,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e triflato de cloreto de piridin-3-ilmetanossulfonila (comercialmente disponível na ARRAY) em piridina (sólido amarelo, 30 mg, 39 %). HPLC (pi-
10 co máximo) 97 %, rt. 3,57 min. LC/MS: (ES+): 452.

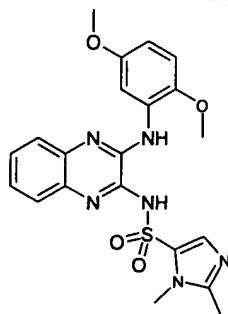
EXEMPLO 25: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-1-PIRIDIN-3-ILA METANOSSULFONAMIDA (25) (ESQUEMA 5)



Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento J, o Exemplo 25 é obtido a partir de N-(3,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e triflato de cloreto de piridin-3-ilmetanossulfonila (comercialmente

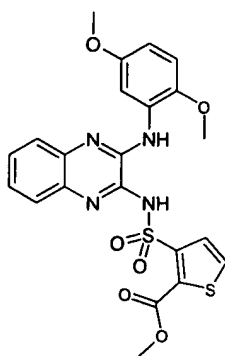
disponível na ARRAY) em piridina (sólido amarelo, 30 mg, 20 %). HPLC (pico máximo) 96 %, rt. 3,49 min. LC/MS: (ES+): 452,5.

EXEMPLO 26: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-1,2-DIMETIL-1H-IMIDAZOL-5-SULFONAMIDA (26) (ESQUEMA 5)



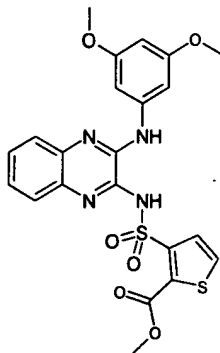
5 Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento J, o Exemplo 26 é obtido a partir de N-(2,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e cloreto de 1,2-dimetil-1H-imidazol-5-sulfonila (comercialmente disponível na Apollo) em piridina (sólido amarelo, 10 mg, 13 %). HPLC (pico máximo) 95 %, rt. 3,77 min. LC/MS: (ES+): 455,2.

10 **EXEMPLO 27: 3-[(3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO] QUINOXALIN-2-ILA)AMINO) SULFONILA]TIOFENO-2-CARBOXILATO METILA (27) (ESQUEMA 5)**



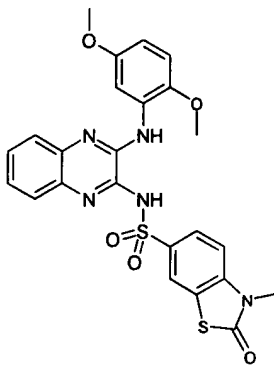
15 Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento J, o Exemplo 27 é obtido a partir de N-(2,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e 3-(clorossulfonila)tiofeno-2-carboxilato de metila em piridina (sólido amarelo, 20 mg, 24 %). HPLC (pico máximo) 94 %, rt. 4,72 min. LC/MS: (ES+): 501.

EXEMPLO 28: 3-[(3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-IL)AMINO)SULFONILA]TIOFENO-2-CARBOXILATO METILA (28)
(ESQUEMA 5)



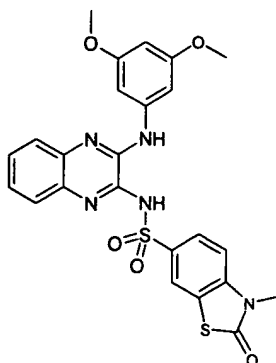
Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento J, o
5 Exemplo 28 é obtido a partir de N-(3,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e 3-(clorossulfonila)tiofeno-2-carboxilato de metila em piridina (sólido amarelo, 7 mg, 8 %). HPLC (pico máximo) 91 %, rt. 4,61 min. LC/MS: (ES+): 501,5.

EXEMPLO 29: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-3-METIL-2-OXO-2,3-DIHDRO-1,3-BENZOTIAZOL-6-SULFONAMIDA (29)
10 (ESQUEMA 5)



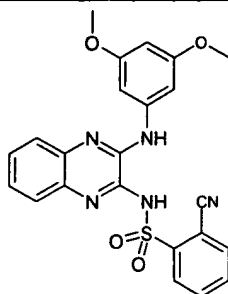
Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento J, o
Exemplo 29 é obtido a partir de N-(2,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e cloreto de 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-sulfonila
15 (comercialmente disponível na CBI) em piridina (sólido amarelo, 22 mg, 28 %). HPLC (pico máximo) 98 %, rt. 4,62 min. LC/MS: (ES+): 524,5.

EXEMPLO 30: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-3-METIL-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1,3-BENZOTIAZOL-6-SULFONAMIDA (30) (ESQUEMA 5)



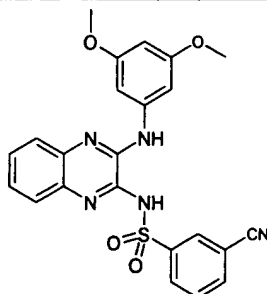
Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento J, o Exemplo 30 é obtido a partir de N-(3,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e cloreto de 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzo tiazol-6-sulfonila em piridina (sólido amarelo, 110 mg, 62 %). HPLC (pico máximo) 92 %, rt. 4,47 min. LC/MS: (ES+): 524,5.

EXEMPLO 31: 2-CIANO-N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA) AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}BENZENO SULFONAMIDA (31) (ESQUEMA 5)



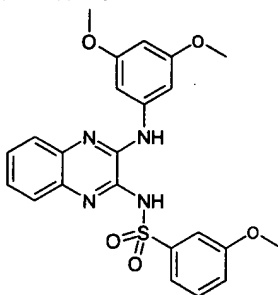
Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento J, o Exemplo 31 é obtido a partir de N-(3,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e cloreto de 2-cianobenzenossulfonila em piridina (sólido amarelo, 10 mg, 13 %). HPLC (pico máximo) 94 %, rt. 4,5 min. LC/MS: (ES+): 462,2.

EXEMPLO 32: 3-CIANO-N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO] QUINOXALIN-2-ILA} BENZENO SULFONAMIDA (32) (ESQUEMA 5)



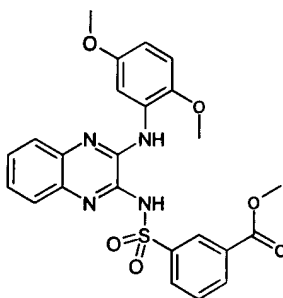
Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento J, o Exemplo 32 é obtido a partir de N-(3,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e cloreto de 3-cianobenzenossulfonila em piridina (sólido amarelo, 15 mg, 19 %). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,45 (br s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,63 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,39 (dt, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 8,11 (dt, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (br d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,35 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,24 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 6H); HPLC (pico máximo) 86 %, rt. 4,5 min. LC/MS: (ES⁺): 462,5.

EXEMPLO 33: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-3-METOXIBENZENO SULFONAMIDA (33) (ESQUEMA 5)



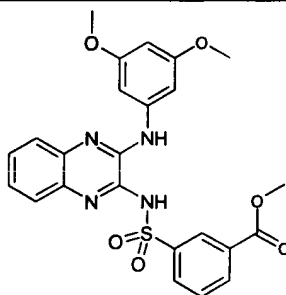
Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento J, o Exemplo 33 é obtido a partir de N-(3,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e cloreto de 3-metoxibenzenossulfonila em piridina (sólido amarelo-escuro, 10 mg, 13 %). HPLC (pico máximo) 92 %, rt. 4,71 min. LC/MS: (ES⁺): 467,1.

EXEMPLO 34: METILA 3-[(3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO] QUINOXALIN-2-ILA)AMINO] SULFONILA]BENZOATO (34) (ESQUEMA 5)



Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento J, o Exemplo 34 é obtido a partir de N-(2,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e 3-(clorossulfonila)benzoato de metila em piridina (sólido marrom, 8 mg, 27 %). HPLC (pico máximo) 90 %, rt. 4,79 min. LC/MS: (ES+): 495,1.

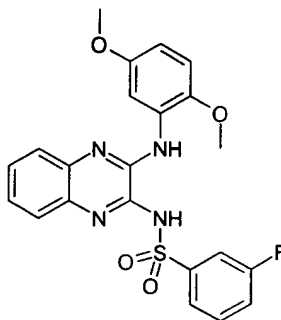
5 EXEMPLO 35: 3-[(3-[(3,5-DIMETOXIFENILA) AMINO]QUINOXA-LIN-2-ILA)AMINO) SULFONILA]BENZOATO DE METILA (35) (ESQUEMA 5)



Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento J, o Exemplo 35 é obtido a partir de N-(3,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina e 3-(clorossulfonila)benzoato de metila em piridina (sólido amarelo, 5 mg, 17 %). HPLC (pico máximo) 99 %, rt. 4,65 min. LC/MS: (ES+): 495,1.

PROCEDIMENTO K

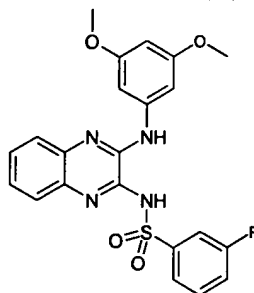
EXEMPLO 36: N-[3-(2,5-DIMETÓXI-FENILAMINO)-QUINOXALIN-2-ILA]-3-FLUOROObENZENO SULFONAMIDA (36) (ESQUEMA 1)



N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-3-fluoroobenzenossulfonamida (125 mg, 0,4 mmol) e 2,5-dimetoxianilina (170,4 mg, 1,1 mmol) são recuperadas

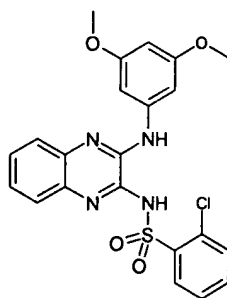
em 0,5 ml de EtOH e a suspensão resultante é agitada a 100°C em um agitador orbital, por uma noite. O precipitado obtido é filtrado e lavado com EtOH e em seguida éter para dar o composto do título como um sólido verde-escuro (163 mg, 97 %). HPLC (pico máximo) 96 %, rt. 4,88 min. LC/MS: (ES+): 455,2.

EXEMPLO 37: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-3-FLUOROObENZENOSSULFONAMIDA (37) (ESQUEMA 1)



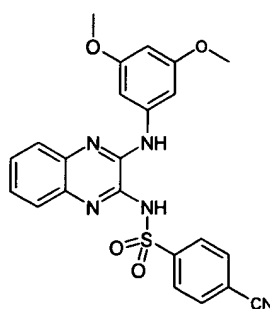
Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento K, o Exemplo 37 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-3-fluoroobenzenossulfonamida e 3,5-dimetoxianilina em EtOH (sólido amarelo, 105 mg, 90 %). HPLC (pico máximo) 96 %, rt. 4,71 min. LC/MS: (ES+): 455,2.

EXEMPLO 38: 2-CLORO-N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}BENZENOSSULFONAMIDA (38) (ESQUEMA 1)



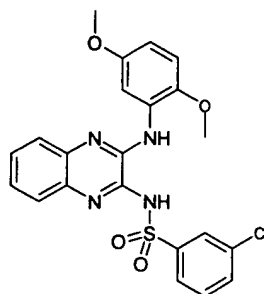
Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento K, o Exemplo 38 é obtido a partir de 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)benzenossulfonamida e 3,5-dimetoxianilina em EtOH (sólido amarelo, 52 mg, 78 %). HPLC (pico máximo) 93 %, rt. 4,82 min. LC/MS: (ES+): 471.

EXEMPLO 39: 4-CIANO-N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}BENZENOSSULFONAMIDA (39) (ESQUEMA 1)



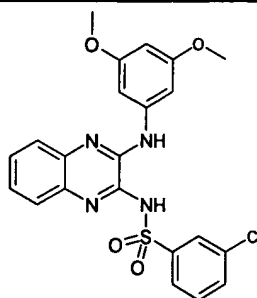
Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento K, o Exemplo 39 é obtido a partir de 4-ciano-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)benzenossulfonamida e 3,5-dimetoxianilina em EtOH (sólido amarelo, 22 mg, 50 %). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,44 (br s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,95-7,80 (m, 1H), 7,62-7,50 (m, 1H), 7,45-7,25 (m, 4H), 6,23 (s, 1H), 3,75 (s, 6H). HPLC (pico máximo) 87 %, rt. 4,45 min. LC/MS: (ES⁺): 462,5.

EXEMPLO 40: 3-CLORO-N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}BENZENOSSULFONAMIDA
 10 (40) (ESQUEMA 1)



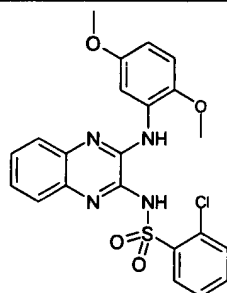
Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento K, o Exemplo 40 é obtido a partir de 3-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)benzenossulfonamida e 2,5-dimetoxianilina em EtOH (sólido preto esverdeado, 66 mg, 83 %). HPLC (pico máximo) 97 %, rt. 5,1 min. LC/MS: (ES⁺): 471,5.

EXEMPLO 41: 3-CLORO-N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO] QUINOXALIN-2-ILA} BENZENOSSULFONAMIDA (41) (ESQUEMA 1)



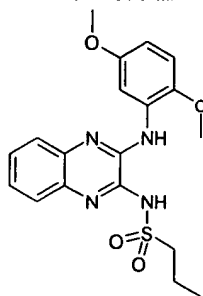
Segundo o protocolo geral apresentando no Procedimento K, o Exemplo 41 é obtido a partir de 3-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)benzenossulfonamida e 3,5-dimetoxianilina em EtOH (sólido amarelo, 66 mg, 83 %). HPLC (pico máximo) 99 %, rt. 4,89 min. LC/MS: (ES+): 471,5.

EXEMPLO 42: 2-CLORO-N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}BENZENOSSULFONAMIDA (42)



Segundo o protocolo geral apresentando no Procedimento K, o Exemplo 42 é obtido a partir de 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)benzenossulfonamida e 3,5-dimetoxianilina em EtOH (sólido preto esverdeado, 50 mg, 98 %). HPLC (pico máximo) 94 %, rt. 4,94 min. LC/MS: (ES+): 471,5.

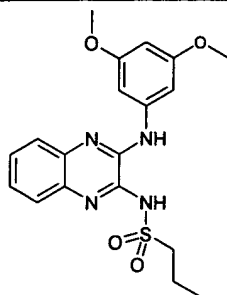
EXEMPLO 43: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}PRO-PANO-1-SULFONAMIDA (43) (ESQUEMA 1)



Segundo o protocolo geral apresentando no Procedimento K, o Exemplo 43

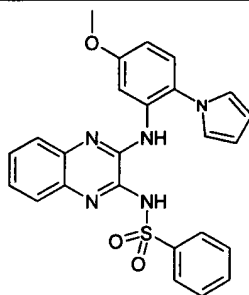
é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)propano-1-sulfonamida e 2,5-dimetoxianilina em EtOH (sólido verde-claro, 12 mg, 40 %). HPLC (pico máximo) 97 %, rt. 4,62 min. LC/MS: (ES⁺): 403,5.

5 EXEMPLO 44: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}PRO-PANO-1-SULFONAMIDA (44) (ESQUEMA 1)



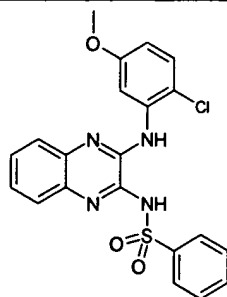
Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento K, o Exemplo 44 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)propano-1- e 3,5-dimetoxianilina em EtOH (sólido amarelo, 15 mg, 43 %). HPLC (pico máximo) 98 %, rt. 4,47 min. LC/MS: (ES⁺): 403,5.

10 EXEMPLO 45: N-{3-[(5-METÓXI-2-(1H-PIRROL-1-ILA)FENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA} BENZENOSSULFONAMIDA (45) (ESQUEMA 1)



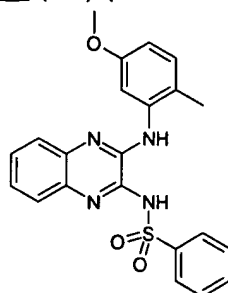
15 Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento K, o Exemplo 45 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-benzenossulfonamida e 5-metóxi-2-(1H-pirrol-1-ila)anilina (comercialmente disponível na Bionet) em EtOH (sólido amarelo, 25 mg, 34 %). HPLC (pico máximo) 99 %, rt. 5,11 min. LC/MS: (ES⁺): 472.

EXEMPLO 46: N-{3-[(2-CLORO-5-METOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}BENZENO SULFONAMIDA (46) (ESQUEMA 1)



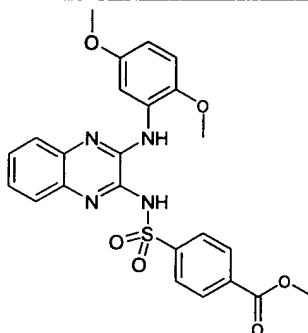
Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento **K**, o Exemplo **46** é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-
 5 benzenossulfonamida e 2-cloro-5-metoxianilina (comercialmente disponível na Pflatz Bauer) em EtOH (sólido verde-claro, 10 mg, 10 %). HPLC (pico máximo) 100 %, rt. 5,09 min. LC/MS: (ES+): 441,2.

EXEMPLO 47: N-{3-[(5-METÓXI-2-METILFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}BENZENO SULFONAMIDA (47) (ESQUEMA 1)



10 Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento **K**, o Exemplo **47** é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-benzenossulfonamida e 5-metóxi-2-metilanilina em EtOH (sólido amarelo, 35 mg, 53 %). HPLC (pico máximo) 99 %, rt. 12,2 min. LC/MS: (ES+): 421.

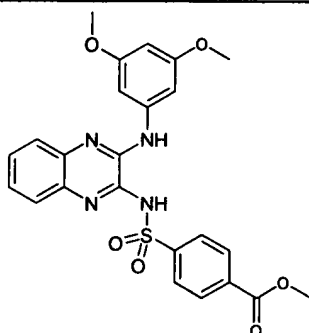
EXEMPLO 48: 4-[(3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA)AMINO) SULFONILA]BENZOATO DE METILA (48) (ESQUEMA 1)



Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento **K**, o Exemplo **48** é obtido a partir de 4-[(3-cloroquinoxalin-2-ila)amino]sulfonila}benzoato DE metila e 2,5-dimetoxianilina em EtOH (sólido preto esverdeado, 57 mg, 60 %). HPLC (pico máximo) 96 %, rt. 4,8 min.

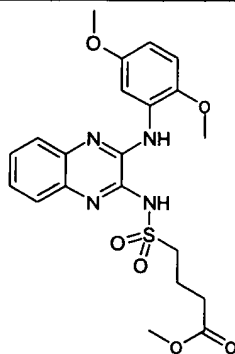
5 LC/MS: (ES+): 495,5.

EXEMPLO 49: 4-[(3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA)AMINO) SULFONILA]BENZOATO DE METILA (49) (ESQUEMA 1)



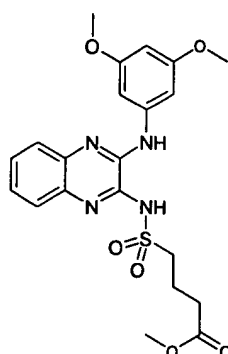
Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento **K**, o Exemplo **49** é obtido a partir de metila 4-[(3-cloroquinoxalin-2-ila)amino]sulfonila}benzoato e 3,5-dimetoxianilina em EtOH (sólido amarelo, 8 mg, 35 %). HPLC (pico máximo) 89 %, rt. 4,64 min. LC/MS: (ES+): 495,5.

EXEMPLO 50: 4-[(3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA)AMINO) SULFONILA]BUTANOATO (50) DE METILA (ESQUEMA 1)



Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento **K**, o Exemplo **50** é obtido a partir de 4-[(3-cloroquinoxalin-2-ila)amino]sulfonila}butanoato de metila e 2,5-dimetoxianilina em EtOH (sólido preto esverdeado, 10 mg, 45 %). HPLC (pico máximo) 98 %, rt. 4,32 min. LC/MS: (ES+): 460,5.

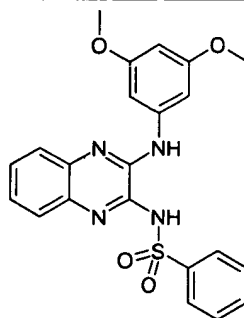
EXEMPLO 51: 4-[(3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA)AMINO) SULFONILA]BUTANOATO DE METILA (51) (ESQUEMA 1)



Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento K, o Exemplo 51 é obtido a partir de metila 4-[[[(3-cloroquinoxalin-2-ila)amino]sulfonila]butanoato e 3,5-dimetoxianilina em EtOH (sólido amarelo, 10 mg, 23 %). HPLC (pico máximo) 94 %, rt. 4,2 min. LC/MS: (ES+): 460,5.

5 PROCEDIMENTO L

EXEMPLO 52: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}BEN-ZENOSSULFONAMIDA (52)– SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)

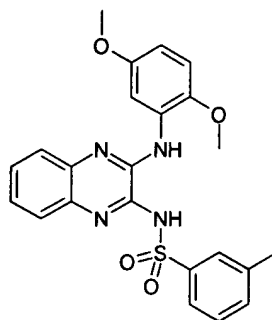


N-(3-cloro-2-quinoxalinila)benzenossulfonamida (500 mg, 1,6 mmol, 1 eq.) e 3,5-dimetoxianilina (263,5 mg, 1,7 mmol, 1,1 eq.) são recuperadas em EtOH (7 ml) e a suspensão resultante é aquecida até 170°C por 60 minutos com alta absorção no micro-ondas. O precipitado formado é removido por filtração e lavado com EtOH e em seguida secado a vácuo a 40°C por 1 dia. O sólido é lavado com EtOH quente e em seguida com THF para dar, depois de resfriamento a 4°C, 397 mg (58 %) do composto do título como um composto de origem. O composto de origem (397 mg, 0,9 mmol, 1 eq.) é suspenso em água (8 ml) e em seguida hidróxido de potássio (0,18 ml, 0,5 M, 0,9 mmol, 1 eq.) é adicionado e a mistura é liofilizada para dar 453 mg (100%) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 4H), 7,30 (br s, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,16-7,06 (m, 2H), 6,12 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,77 (s,

6H). HPLC (pico máximo) 97%; Rt 4,61 min. LC/MS: (ES+): 437,3, (ES-): 435,3.

EXEMPLO 53: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-3-METILBENZENOSSULFONAMIDA (53) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA

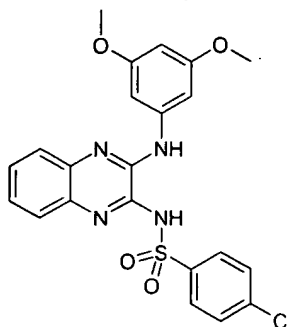
5 1)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 53 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-3-metilbenzenossulfonamida (100 mg, 0,3 mmol, 1 eq.) e 2,5-dimetoxianilina (50,5 mg, 0,33 mmol, 1,10 eq.) em EtOH (2 ml), para dar 108 mg (80 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (97,4 mg, 0,2 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (432 µl, 0,5 M, 0,2 mmol, 1 eq.) dá 106,5 mg (100 %) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,25 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,24-7,10 (m, 3H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 9,1, 3,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 4,74 min. LC/MS: (ES+): 451,4, (ES-): 449,2.

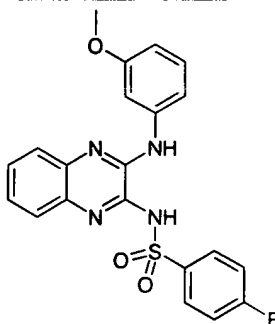
EXEMPLO 54: 4-CLORO-N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}BENZENOSSULFONAMIDA

20 (54) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 54 é obtido a partir de 4-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)benzenossulfonamida (200 mg, 0,56 mmol, 1 eq.) e 3,5-dimetoxianilina (95,1 mg, 0,62 mmol, 1,1 eq.) em EtOH (3 ml), para dar 179 mg (67,3 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (179 mg, 0,4 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (760,2 µl, 0,5 M, 0,4 mmol, 1 eq.) dá 184 mg (95 %) do composto do título como um sólido bege. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,04-8,01 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 3H), 7,31-7,25 (m, 3H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,13 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 6H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 4,77 min. LC/MS: (ES⁺): 471,3, (ES⁻): 469,3.

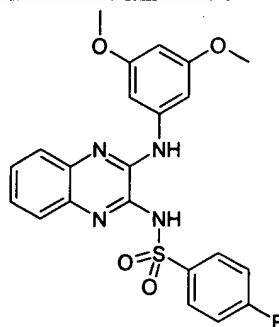
EXEMPLO 55: 4-FLÚOR-N-{3-[(3-METOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}BENZENO SULFONAMIDA (55) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 55 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-4-fluorobenzenossulfonamida (170 mg, 0,5 Mmol, 1 eq.) e m-anisidina (62 µl, 0,55 mmol, 1,10 eq.) em EtOH (3 ml), para dar 149 mg (70%) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (140 mg, 0,3 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (659,7 µl, 0,5 M, 0,3 mmol, 1 eq.) dá 149 mg (98 %) do composto do título como um sólido laranja. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 1H), 8,11-8,06 (m, 2H), 7,84-7,83 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,29-7,04 (m, 6H), 6,55 (dd, *J* = 1,9,7,9 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 100%; Rt 4,51 min. LC/MS: (ES⁺): 425,3, (ES⁻): 423,3.

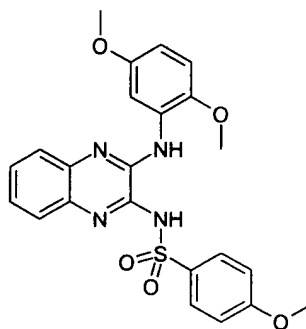
EXEMPLO 56: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-4-FLUOROOBENZENO

SULFONAMIDA (56) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



Segundo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 56 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-4-fluorobenzenossulfonamida (170 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) e 3,5-dimetoxianilina (84,8 mg, 0,55 mmol, 1,1 eq.) em EtOH (3 ml), para dar 157 mg (69 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (145 mg, 0,32 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxi-
do de potássio (638,1 µl, 0,5 M, 0,32 mmol, 1 eq.) dá 161 mg (100 %) do composto do título como um marrom-claro. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,10-8,06 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,31-7,08 (m, 7H), 6,13-6,12 (m, 1H), 3,77 (s, 6H). HPLC (pico máximo) 97%; Rt 4,54 min. LC/MS: (ES⁺): 455,3, (ES⁻): 453,2.

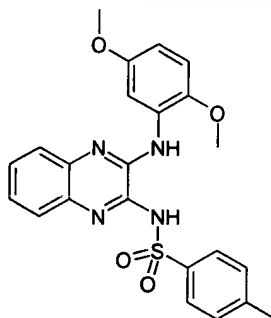
EXEMPLO 57: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-4-METOXIBENZENO SULFONAMIDA (57) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



Segundo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 57 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-4-metoxibenzenossulfonamida (200 mg, 0,57 mmol, 1 eq.) e 2,5-

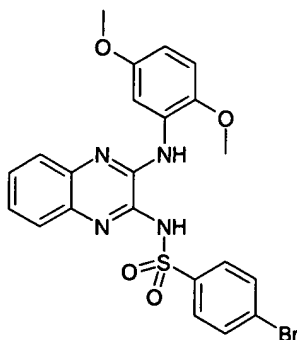
dimetoxianilina (96,3 mg, 0,63 mmol, 1,1 eq.) em EtOH (3 ml), para dar 173 mg (65 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (173 mg, 0,37 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (0,74 ml, 0,5 M, 0,37 mmol, 1 eq.) dá 160 mg (86 %) do composto do título como um sólido verde. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,24 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,98-7,95 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,17-7,02 (m, 2H), 6,94-6,89 (m, 3H), 6,47 (dd, *J* = 3,0, 8,7 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 98 %; Rt 4,82 min. LC/MS: (ES⁺): 467,4, (ES⁻): 465,3.

10 EXEMPLO 58: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-4-METILBENZENO SULFONAMIDA (58)- SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



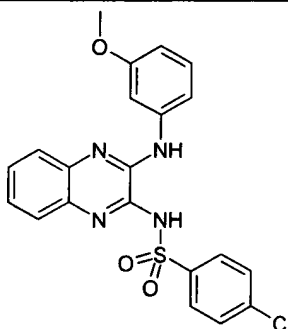
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 58 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-4-metilbenzenossulfonamida (100 mg, 0,3 mmol, 1 eq.) e 2,5-dimetoxianilina (50,5 mg, 0,33 mmol, 1,1 eq.) em EtOH (2 ml), para dar 105,6 mg (78 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (75,6 mg; 0,17 mmol; 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (335,6 µl, 0,5 M, 0,17 mmol, 1 eq.) dá 82,4 mg (100 %) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,26 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,41 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,18-7,06 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 8,6, 3,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 4,75 min. LC/MS: (ES⁺): 451,3, (ES⁻): 449,3.

25 EXEMPLO 59: 4-BROMO-N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}BENZENO SULFONAMIDA (59)- SAL DE POTÁSSIO

(ESQUEMA 1)

Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 59 é obtido a partir de 4-bromo-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)benzenossulfonamida (200 mg, 0,5 Mmol, 1 eq.) e 2,5-dimetoxianilina (84,5 mg, 0,55 mmol, 1,1 eq.) em EtOH (3 ml), para dar 184 mg (71 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (192 mg; 0,37 mmol; 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (745,1 µl, 0,5 M, 0,37 mmol, 1 eq.) dá 193 mg (94 %) do composto do título como um sólido laranja. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,18 (s, 1H), 8,74 (br s, 1H), 7,97-7,94 (m, 2H), 7,64-7,19 (m, 6H), 6,95 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,52-6,48 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 97%; Rt 5,12 min. LC/MS: (ES⁺): 515,3, (ES⁻): 513,3.

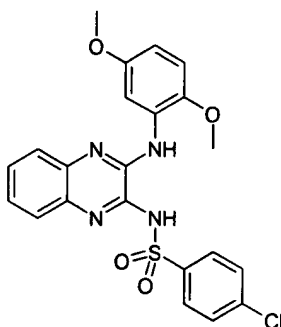
EXEMPLO 60: 4-CLORO-N-{3-[(3-METOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}BENZENO SULFONAMIDA (60)- SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 60 é obtido a partir de 4-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)benzenossulfonamida (200 mg, 0,56 mmol, 1 eq.) e m-anisidina (69,5 µl, 0,62 mmol, 1,1 eq.) em EtOH (3 ml), para dar 186 mg (75 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (186 mg; 0,42 mmol; 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potás-

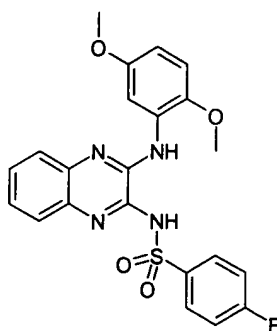
sio (843,7 µl, 0,5 M, 0,42 mmol, 1 eq.) dá 200 mg (99 %) do composto do título como um sólido bege. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,04-8,02 (m, 2H), 7,84 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,47-7,39 (m, 4H), 7,29-7,09 (m, 4H), 6,56-6,53 (m, 1H), 3,79 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 98 %; Rt 4,72 min. LC/MS: (ES⁺): 441,1, (ES⁻): 439,3.

EXEMPLO 61: 4-CLORO-N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA) AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}BENZENO SULFONAMIDA (61)- SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



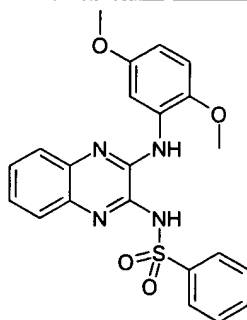
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 61 é obtido a partir de 4-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)benzenossulfonamida (200 mg, 0,56 mmol, 1 eq.) e 2,5-dimetóxi anilina (95,1 mg, 0,62 mmol, 1,10 eq.) em EtOH (3 ml), para dar 184 mg (69 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (184 mg, 0,39 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (781,4 µl, 0,5 M, 0,39 mmol, 1 eq.) dá 183 mg (92 %) do composto do título como um sólido verde. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,20 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,04-8,01 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,18-7,09 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 3,0, 8,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 97%; Rt 4,85 min. LC/MS: (ES⁺): 471,3, (ES⁻): 469,2.

EXEMPLO 62: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-4-FLUORO BENZENO SULFONAMIDA (62) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 62 é obtido a partir de N-(3-cloro quinoxalin-2-ila)-4-fluorobenzenossulfonamida (170 mg, 0,5 Mmol, 1 eq.) e 2,5-dimetóxi anilina (84,8 mg, 0,55 mmol, 1,1 eq.) em EtOH (3 ml), para dar 167 mg (73 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (161 mg, 0,35 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (708,5 µl, 0,5 M, 0,35 mmol, 1 eq.) dá 144 mg (83 %) do composto do título como um sólido bege. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,22 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,10-8,05 (m, 2H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,29-7,08 (m, 5H), 6,94 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 3,0, 8,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 99,64 %; Rt 4,65 min. LC/MS: (ES⁺): 455,3, (ES⁻): 453,3.

EXEMPLO 63: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}BENZENO SULFONAMIDA (63)- SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)

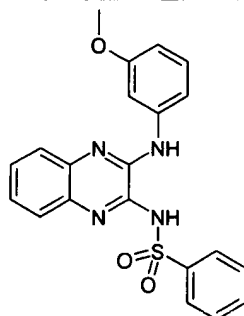


Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 63 é obtido a partir de N-(3-cloro quinoxalin-2-ila)benzenossulfonamida (500 mg, 1,56 mmol, 1 eq.) e 2,5-dimetóxi anilina (263,5 mg, 1,72 mmol, 1,1 eq.) em EtOH (6 ml), para dar 477,6 mg (70 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (372,8 mg, 0,85 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (1,7

ml, 0,5 M, 0,85 mmol, 1 eq.) dá 483,8 mg (97 %) do composto do título como um pó amarelo. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,25 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,10-7,93 (m, 2H), 7,50-7,32 (m, 4H), 7,31-7,20 (m, 1H), 7,19-7,02 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,48 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).

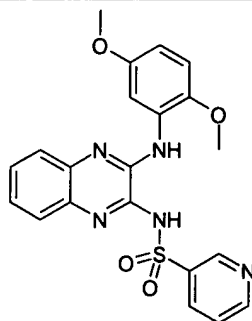
- 5 HPLC (pico máximo) 99 %; Rt 4,71 min. LC/MS: (ES+): 437,0, (ES-): 435,1. Análise de CHN: Calculado: C 54,58%; H 4,19 %; N 11,51%; Exp.: C 54,80%; H 3,73%; N 11,50%.

EXEMPLO 64: N-{3-[(3-METOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}BENZENO SULFONAMIDA(64) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



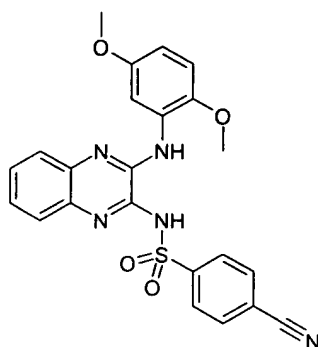
- 10 Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 64 é obtido a partir de N-(3-cloro quinoxalin-2-ila)benzenossulfonamida (150 mg; 0,47 mmol; 1 eq.) e m-anisidina (58 μl , 0,52 mmol, 1,10 eq.) em EtOH (2,5 ml), para dar 127 mg (67 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (126 mg, 0,31
- 15 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (620 μl , 0,5 M, 0,31 mmol, 1 eq.) dá 142 mg (100%) do composto do título como um pó amarelo. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,06-8,03 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,47-7,15 (m, 9H), 6,56 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 99%; Rt 4,58 min. LC/MS: (ES+): 407,2, (ES-): 405,2.

EXEMPLO 65: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}PIRIDINA-3-SULFONAMIDA (65) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



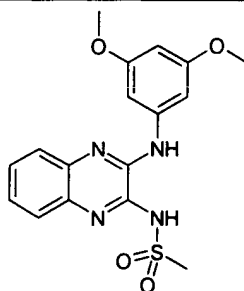
Segundo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 65 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)piridina-3-sulfonamida (200 mg, 0,62 mmol, 1 eq.) e 2,5-dimetoxianilina (105,1 mg, 0,69 mmol, 1,1 eq.) em EtOH (2,50 ml), para dar 186,1 mg (68 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (186 mg, 0,43 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (850,3 µl, 0,5 M, 0,43 mmol, 1 eq.) dá 200,9 mg (99 %) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,19 (s, 1H), 9,15 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 4,9, 1,9 Hz, 1H), 8,36 (dt, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 2H), 7,29-1,21 (m, 1H), 7,20-7,07 (m, 2H), 6,94 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 9, 3 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 98 %; Rt 4,03 min. LC/MS: (ES⁺): 438,7, (ES⁻): 436,2. Análise de CHN: Calculado: C 50,54%, H 3,64 %, N 14,03 %; Encontrado: C 50,49 %, H 3,59 %, N 13,94 %.

EXEMPLO 66: 4-CIANO-N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}BENZENO SULFONAMIDA (66) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



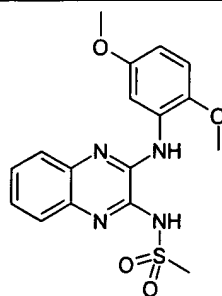
plo **66** é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-4-cianobenzenosulfonamida (200 mg, 0,58 mmol, 1 eq.) e 2,5-dimetoxianilina (97,8 mg, 0,64 mmol, 1,1 eq.) em EtOH (3 ml), para dar 196,5 mg (73 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (80 mg, 0,17 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (346,7 µl, 0,5 M, 0,17 mmol, 1 eq.) dá 87,8 mg (100 %) do composto do título como um sólido fofo amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,18 (s, 1H), 8,78 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,28-7,18 (m, 1H), 7,17-7,06 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,7, 3 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 98,51%; Rt 4,77 min. LC/MS: (ES+): 4,62, (ES-): 460,3.

EXEMPLO 67: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}METANOSSULFONAMIDA (67) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



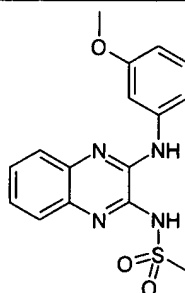
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo **67** é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)metanossulfonamida (100 mg, 0,39 mmol, 1 eq.) e 3,5-dimetoxianilina (65,4 mg, 0,43 mmol, 1,1 eq.) em EtOH (1,5 ml), para dar 86,8 mg (60 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (86,8 mg, 0,23 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (0,46 ml, 0,5 M, 0,23 mmol, 1 eq.) dá 91,5 mg (96 %) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 7,23-7,08 (m, 2H), 6,12 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 6H), 3,06 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 96%; Rt 3,96 min. LC/MS: (ES+): 375,2, (ES-): 373,3.

EXEMPLO 68: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}METANOSSULFONAMIDA (68) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



Segundo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 68 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)metanossulfonamida (100 mg, 0,39 mmol, 1 eq.) e 2,5-dimetoxianilina (65,4 mg, 0,43 mmol, 1,10 eq.) em EtOH (1,5 ml), para dar 87,7 mg (60 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (87,7 mg, 0,23 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (0,47 ml, 0,5 M, 0,23 mmol, 1 eq.) dá 92 mg (95 %) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,26 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,42-7,25 (m, 1H), 7,23-7,05 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 9, 3 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,06 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 95%; Rt 4,12 min. LC/MS: (ES⁺): 375,3, (ES⁻): 373,2.

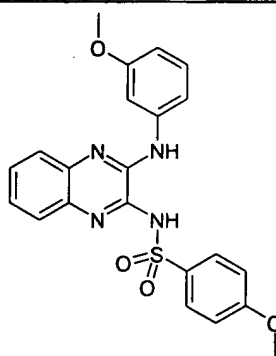
EXEMPLO 69: N-{3-[(3-METOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}METANOSSULFONAMIDA(69) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



Segundo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 69 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)metanossulfonamida (30 mg, 0,12 mmol, 1 eq.) e m-anisidina (14,4 µl, 0,13 mmol, 1,1 eq.) em EtOH (1,0 ml), para dar 25 mg (62 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (25 mg, 0,07 mmol, 1 eq.)

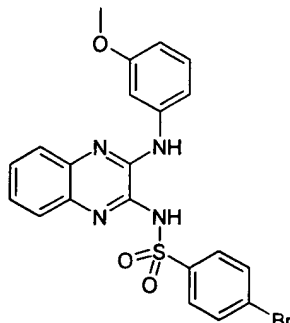
com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (145 ml, 0,5 M; 0,07 mmol, 1 eq.) dá 26,9 mg (97 %) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 1H), 7,84 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,34 (dd, *J* = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,27-7,06 (m, 3H), 6,55 (dd, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,06 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 99,54%; Rt 3,65 min. LC/MS: (ES⁺): 345,2, (ES⁻): 343,2.

EXEMPLO 70: 4-METÓXI-N-{3-[(3-METOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2IL}BENZENO SULFONAMIDA (70) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



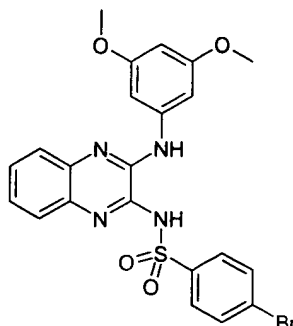
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 70 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-4-metoxibenzenossulfonamida (200 mg, 0,57 mmol, 1 eq.) e m-anisidina (0,07 ml, 0,63 mmol, 1,10 eq.) em EtOH (3,0 ml), para dar 162 mg (65 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (162 mg, 0,37 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (0,74 ml, 0,5 M, 0,37 mmol, 1 eq.) dá 171 mg (97 %) do composto do título como um sólido bege. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,84 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,29-7,06 (m, 4H), 6,91-6,87 (m, 2H), 6,54 (dd, *J* = 1,8, 7,9 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 99%; Rt 4,77 min. LC/MS: (ES⁺): 437,2, (ES⁻): 435,2.

EXEMPLO 71: 4-BROMO-N-{3-[(3-METOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}BENZENO SULFONAMIDA (71) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 71 é obtido a partir de 4-bromo-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)benzenossulfonamida (200 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) e m-anisidina (61,78 µl, 0,55 mmol, 1,10 eq.) em EtOH (3,0 ml), para dar 178 mg (73 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (178 mg, 0,37 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (733,47 µl, 0,5 M, 0,37 mmol, 1 eq.) dá 183 mg (95 %) do composto do título como um sólido bege. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 7,98-7,95 (m, 2H), 7,84-7,83 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,29-7,09 (m, 4H), 6,57-6,53 (m, 1H), 3,79 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 4,78 min. LC/MS: (ES⁺):487,2, (ES⁻):485,2.

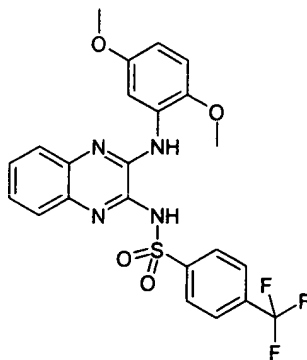
EXEMPLO 72: 4-BROMO-N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}BENZENO SULFONAMIDA (72) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 72 é obtido a partir de 4-bromo-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)benzenossulfonamida (200 mg, 0,5 mmol, 1 eq.) e 3,5-dimetoxianilina (84,53 mg, 0,55 mmol, 1,10 eq.) em EtOH (3,0 ml), para dar 176 mg (68 %)

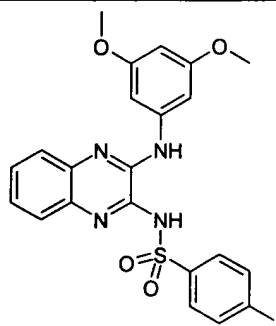
do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (176 mg, 0,34 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (683 µl, 0,5 M, 0,34 mmol, 1 eq.) dá 176 mg (93 %) do composto do título como um sólido amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 7,96 (dt, *J* = 1,9, 8,3 Hz, 2H), 7,57 (dt, *J* = 1,9, 8,3 Hz, 2H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 3H), 7,18-7,09 (m, 2H), 6,13-6,12 (m, 1H), 3,77 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 97%; Rt 4,82 min. LC/MS: (ES⁺):515,3, (ES⁻):513,2.

10 EXEMPLO 73: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-4-(TRIFLUOROMETILA) BENZENOSSULFONAMIDA (73) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



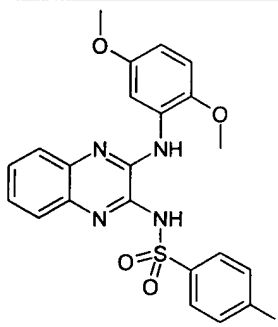
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 73 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-4-(trifluorometila)benzenossulfonamida (100 mg, 0,26 mmol, 1 eq.) e 2,5-dimetoxianilina (43,5 mg, 0,28 mmol, 1,1 eq.) em EtOH (2,0 ml), para dar 108,1 mg (83 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (101,70 mg, 0,20 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (403,2 µl, 0,5 M, 0,20 mmol, 1 eq.) dá 101,4 mg (99 %) do composto do título como um sólido amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,22 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 9,1, 3,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 5,21 min. LC/MS: (ES⁺): 505,4, (ES⁻): 503,4.

**EXEMPLO 74: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-4-
 IODOBENZENO SULFONAMIDA (74) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)**



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **L**, o Exem-
 plo **74** é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-4-iodobenzenossulfo-
 namida (100 mg, 0,22 mmol, 1 eq.) e 3,5-dimetoxianilina (37,8 mg, 0,25
 5 mmol, 1,1 eq.) em EtOH (2,0 ml), para dar 95,2 mg (75 %) do composto do
 título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem
 (74,2 mg, 0,13 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de po-
 tássio (263,9 µl, 0,5 M, 0,13 mmol, 1 eq.) dá 78,1 mg (98 %) do composto do
 10 título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 7,84-7,73
 (m, 4H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,34-7,24 (m, 3H), 7,21-7,09 (m, 2H), 6,14 (t, J =
 2,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 6H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 5,09 min. LC/MS:
 (ES⁺): 563,3, (ES⁻): 561,2.

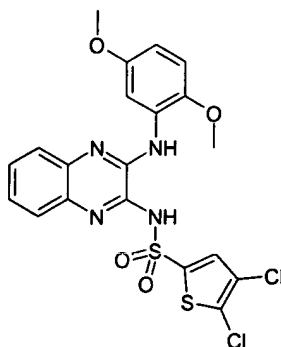
**EXEMPLO 75: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-4-
 IODOBENZENO SULFONAMIDA (75) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)**



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **L**, o Exem-
 plo **75** é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-4-
 iodobenzenossulfonamida (100 mg, 0,22 mmol, 1 eq.) e 2,5-dimetoxianilina
 (37,8 mg, 0,25 mmol, 1,1 eq.) em EtOH (2,0 ml), para dar 100,4 mg (80 %)
 20 do composto do título como um composto de origem. Tratamento do com-

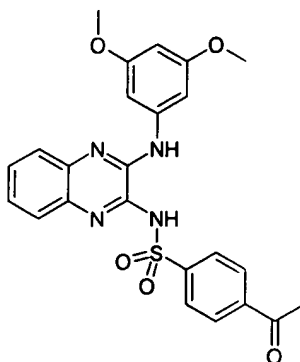
posto de origem (98 mg, 0,17 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (348,5 µl, 0,5 M, 0,17 mmol, 1 eq.) dá 103,5 mg (99%) do composto do título como um pó laranja. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,21 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,84-7,73 (m, 4H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,20-7,09 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 8,6, 3,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 5,20 min. LC/MS: (ES⁺): 563,2, (ES⁻): 561,3.

EXEMPLO 76: 4,5-DICLORO-N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENIL)-AMINO]QUINOXALIN-2-ILA} TIOFENO-2-SULFONAMIDA (76) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



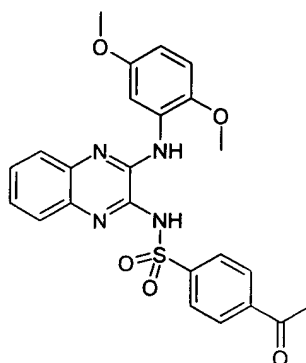
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 76 é obtido a partir de 4,5-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)tiofeno-2-sulfonamida (100 mg, 0,25 mmol, 1 eq.) e 2,5-dimetoxianilina (42,7 mg, 0,28 mmol, 1,1 eq.) em EtOH (2 ml), para dar 96 mg (74 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (96 mg, 0,19 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (375,4µl, 0,5 M, 0,19 mmol; 1 eq.) dá 108 mg (100 %) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,66-7,53 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,54-6,51 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 99%; Rt 5,34 min. LC/MS: (ES⁺):511,1, (ES⁻): 509,3.

EXEMPLO 77: 4-ACETIL-N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}BENZENO SULFONAMIDA (77) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



Segundo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 77 é obtido a partir de 4-acetil-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)benzenossulfonamida (100 mg, 0,28 mmol, 1 eq.) e 3,5-dimetoxianilina (46,6 mg, 0,30 mmol, 1,1 eq.) em EtOH (2 ml), para dar 90 mg (68 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (90 mg, 0,19 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (376,1 µl, 0,5 M, 0,19 mmol, 1 eq.) dá 100 mg (100 %) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,17-7,08 (m, 2H), 6,14-6,12 (m, 1H), 3,77 (s, 6H), 2,55 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 94%; Rt 4,53 min. LC/MS: (ES⁺):479,3, (ES⁻):477,3.

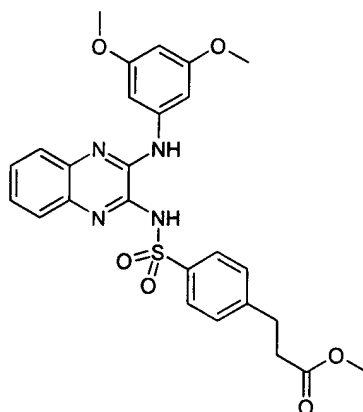
EXEMPLO 78: 4-ACETIL-N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}BENZENO SULFONAMIDA (78) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



Segundo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exem-

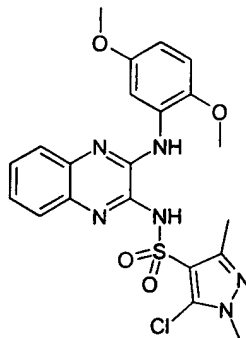
plo **78** é obtido a partir de 4-acetil-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)benzenossulfonamida (100 mg, 0,28 mmol, 1 eq.) e 2,5-dimetoxianilina (46,6 mg; 0,30 mmol; 1,1 eq.) em EtOH (2,0 ml), para dar 78 mg (59 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (78 mg; 0,16 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (326 µl, 0,5 M, 0,16 mmol, 1 eq.) dá 81 mg (96 %) do composto do título como um pó bege. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,22 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,17-7,08 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,50-6,46 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 93%; Rt 4,62 min. LC/MS: (ES⁺):479,4, (ES⁻):477,3.

EXEMPLO 79: 3-{4-[(3-[(3,5-DIMETOXIFENIL-)AMINO]QUINO-XALIN-2-ILA)AMINO) SULFONILA]FENILA}PROPANOATO (79) METILA (ESQUEMA 1)



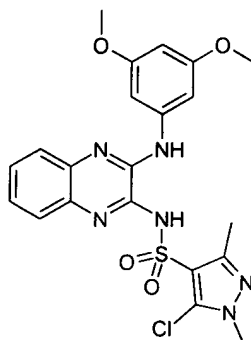
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo **79** é obtido a partir 3-(4-[(3-cloroquinoxalin-2-ila)amino]sulfonila} fenila)propanoato de metila (270 mg, 0,67 mmol, 1 eq.) e 3,5-dimetoxianilina (112,1 mg, 0,73 mmol, 1,1 eq.) em MeOH (3,0 ml), para dar 192,8 mg (55 %) do composto do título como um composto de origem (pó amarelo). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,21 (br s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,95-7,8 (m, 1H), 7,65-7,20 (m, 7H), 6,23 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,54 (s, 3H), 2,91 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,66 (t, 2H). HPLC (pico máximo) 96%; Rt 4,56 min. LC/MS: (ES⁺): 523,4; (ES⁻): 521,4.

EXEMPLO 80: 5-CLORO-N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-1,3-DIMETIL-1H-PIRAZOL-4-SULFONAMIDA (80) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



- Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exem-
- 5 plo **80** é obtido a partir de 5-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida (100 mg, 0,27 mmol, 1eq) e 2,5-dimetoxianilina (45,3 mg, 0,30 mmol, 1,1 eq.) em EtOH (1,5 ml), para dar 88,1 mg (67 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de
- 10 origem (88,1 mg, 0,18 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (0,36 ml, 0,5 M, 0,18 mmol, 1 eq.) dá 92 mg (97 %) do composto do título como um pó esverdeado. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,22 (s, 1H), 8,78 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,1, 2,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 7,6, 2,2 Hz, 1H), 7,17-7,05 (m, 2H), 6,93 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,6, 3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,44 (s, 3H). HPLC (pico máximo)
- 15 98%; Rt 4,43 min. LC/MS: (ES⁺) 489,4; (ES⁻): 487,5.

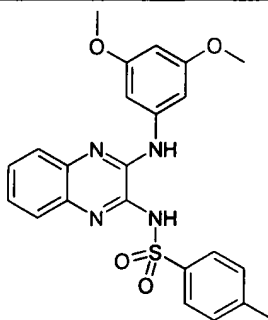
EXEMPLO 81: 5-CLORO-N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-1,3-DIMETIL-1H-PIRAZOL-4-SULFONAMIDA (81) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



- Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exem-
- 20 plo **81** é obtido a partir de 5-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-1,3-dimetil-1H-

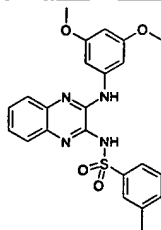
pirazol-4-sulfonamida (100 mg, 0,27 mmol, 1 eq.) e 3,5-dimetoxianilina (45,3 mg, 0,30 mmol, 1,1 eq.) em EtOH (1,5 ml), para dar 93,1 mg (71 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (93,1 mg, 0,19 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxi-
 5 do de potássio (380,8 µl, 0,5 m, 0,19 mmol, 1 eq.) dá 100 mg (99 %) do composto do título como um sólido amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 1H), 7,39 (dd, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 7,9, 2,7 Hz, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,13 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,77 (s, 6H), 3,64 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 94%; Rt 4,30 min. LC/MS: (ES⁺):
 10 489,3; (ES⁻): 487,3.

EXEMPLO 82: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-4-METILBENZENO SULFONAMIDA (82) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



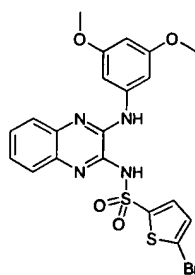
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exem-
 plo 82 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-4-
 15 metilbenzenossulfonamida (100 mg, 0,30 mmol, 1 eq.) e 3,5-dimetoxianilina (50,5 mg, 0,33 mmol, 1,1 eq.) em EtOH (2,0 ml), para dar 113,9 mg (84%) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do com-
 posto de origem (84,5 mg, 0,19 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (375,1 µl, 0,5 m, 0,19 mmol, 1 eq.) dá 85,3 mg (100 %)
 20 do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 7,26 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,20-7,13 (m, 4H), 6,13 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 6H), 2,28 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 97%; Rt 4,64 min. LC/MS: (ES⁺): 451,4, (ES⁻): 449,3.

EXEMPLO 83: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-3-METILBENZENO SULFONAMIDA (83) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **L**, o Exemplo **83** é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-3-metilbenzenossulfonamida (100 mg, 0,30 mmol, 1 eq.) e 3,5-dimetoxianilina (50,5 mg, 0,33 mmol, 1,1 eq.) em EtOH (2,0 ml), para dar 102,1 mg (76 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (91,4 mg, 0,20 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (405,7 µl; 0,5 m; 0,20 mmol; 1eq) dá 100,3 mg (100 %) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,20-7,06 (m, 3H), 6,13 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 6H), 2,34 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 99%; Rt 4,63 min. LC/MS: (ES⁺): 451,4, (ES⁻): 449,4.

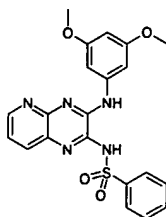
EXEMPLO 84: 5-BROMO-N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}TIOFENO-2-SULFONAMIDA (84) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **L**, o Exemplo **84** é obtido a partir de 5-bromo-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)tiofeno-2-sulfonamida (230 mg, 0,57 mmol, 1 eq.) e 3,5-dimetóxi anilina (95,8 mg, 0,63 mmol, 1,1 eq.) em EtOH (4,0 ml), para dar 238 mg (80 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (35 mg, 0,07 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potás-

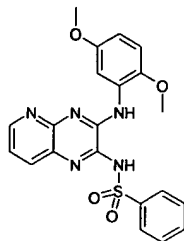
sio (134,2 µl, 0,5 m, 0,07 mmol, 1 eq.) dá 36 mg (96 %) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,65 (s, 1H), 7,51-7,46 (m, 3H), 7,32-7,17 (m, 4H), 7,10-7,09 (m, 1H), 6,14-6,13 (m, 1H), 3,76 (s, 6H). HPLC (pico máximo) 95%; Rt 5,09 min. LC/MS: (ES⁺):523,2, (ES⁻):521,1.

5 EXEMPLO 85: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]PIRIDO[2,3-B]PIRAZIN-2-ILA} BENZENO SULFONAMIDA (85) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 85 é obtido a partir de N-(3-cloropirido[2,3-b]pirazin-2-ila)benzenossulfonamida (100 mg, 0,31 mmol, 1 eq.) e 3,5-dimetoxianilina (52,5 mg, 0,34 mmol, 1,1 eq.) em EtOH (2 ml), para dar 74 mg (54 %) do composto do título como um sólido amarelo. Tratamento do composto de origem (63,1 mg, 0,14 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (288,5µl, 0,5 m, 0,14 mmol, 1 eq.) dá 67,3 mg (98 %) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,12-8,05 (m, 2H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,32 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 6,20 (m, 1H), 3,78 (s, 6H). HPLC (pico máximo) 100%; Rt 3,54 min. LC/MS: (ES⁺): 438,4, (ES⁻): 436,3.

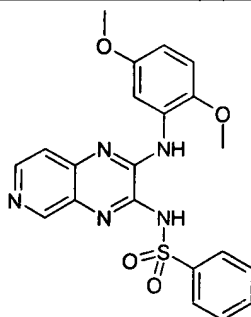
20 EXEMPLO 86: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]PIRIDO[2,3-B]PIRAZIN-2-ILA} BENZENO SULFONAMIDA (86) (ESQUEMA 1)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 86 é obtido a partir de N-(2-cloropirido[2,3-b]pirazin-2-ila)benzenossulfonamida (73,6 mg, 0,23 mmol, 1 eq.) e 2,5-dimetoxianilina

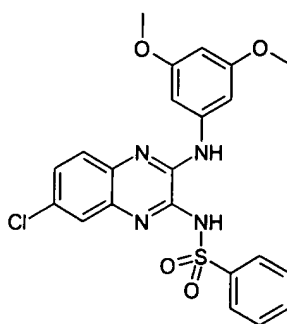
(38,7 mg, 0,25 mmol; 1,1 eq.) em EtOH (1 ml), para dar 53,5 mg (53 %) do composto do título como um composto de origem (sólido amarelo). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 14,89 (brs, 1H), 9,46 (singleto, 1H), 8,58 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,34 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 7,3, 2,1 Hz, 2H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,46 (dd, *J* = 6,1, 7,9 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 9,1, 3,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 97%; Rt 3,73 min. LC/MS: (ES⁺): 438,3, (ES⁻): 436,1.

EXEMPLO 87: N-{2-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]PIRIDO[3,4-B]PIRAZIN-3-ILA} BENZENO SULFONAMIDA (87) (ESQUEMA 1)



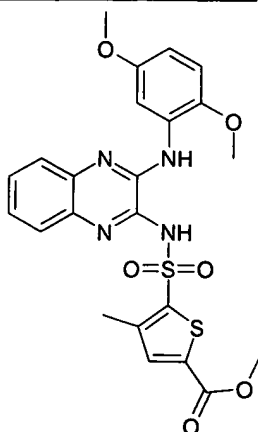
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 87 é obtido a partir de N-(2-cloropirido[3,4-b]pirazin-3-ila)benzenossulfonamida (17,3 mg, 0,05 mmol, 1 eq.) e 2,5-dimetoxianilina (9,1 mg, 0,06 mmol, 1,1 eq.) em EtOH (0,3 ml), para dar 12,5 mg (53 %) do composto do título como um composto de origem (sólido amarelo). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 14,43 (br s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,06-8,01 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 4H), 7,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 85%; Rt 3,17 min. LC/MS: (ES⁺): 438,3, (ES⁻): 436,2.

EXEMPLO 88: N-{7-CLORO-3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOLIN-2-ILA}BENZENO SULFONAMIDA (88) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 88 é obtido a partir de N-(3,7-dicloroquinoxalin-2-ila)benzenossulfonamida (50 mg, 0,14 mmol, 1 eq.) e 3,5-dimetoxianilina (23,8 mg, 0,16 mmol, 1,1 eq.) em EtOH (0,75 ml), para dar 38,6 mg (58 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (38,6 mg, 0,08 mmol, 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (163,9 µl; 0,50 m; 0,08 mmol; 1eq) dá 38,6 mg (93 %) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,10-7,95 (m, 2H), 7,50-6,95 (m, 8H), 6,18-6,10 (m, 1H), 3,76 (s, 6H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 4,69 min. LC/MS: (ES⁺): 471,4, (ES⁻): 469,2.

EXEMPLO 89: 5-[(3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA)AMINO)SULFONILA]-4-METILTIOFENO-2-CARBOXILATO (89) – SAL DE POTÁSSIO METILA (ESQUEMA 1)

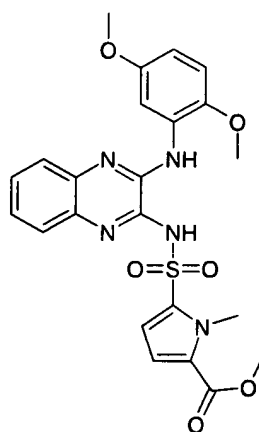


Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 89 é obtido a partir 5-[(3-cloroquinoxalin-2-ila)amino]sulfonila]-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metila (100 mg; 0,25 mmol; 1 eq) e 2,5-dimetoxianilina (42,35 mg; 0,28 mmol; 1,1eq) em EtOH (2 ml) para dar 105,1 mg (81%) do composto do título como um composto de origem. Tratamento

do composto de origem (30,80 mg; 0,06 mmol; 1 eq) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (118,43 µl; 0,50 M; 0,06 mmol; 1 eq) dá 33,6 mg (100%) do composto do título como um pó amarelo-esverdeado. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,18 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,25-7,15 (m, 3H), 6,97 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 91%; Rt 5,06 min. LC/MS: ES+ 515,3, ES- 513,3.

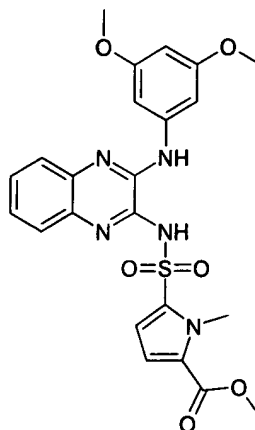
EXEMPLO 90: 5-[(3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA)AMINO)SULFONILA]-1-METIL-1H-PIRROL-2-CARBOXILATO (90)

10 METILA (ESQUEMA 1)



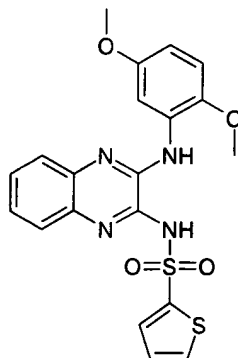
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 90 é obtido a partir de 5-[(3-cloroquinoxalin-2-ila)amino]sulfonila)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metila (200 mg; 0,53 mmol; 1 eq) e 2,5-dimetoxianilina (88,49 mg, 0,58 mmol; 1,1 eq) em MeOH (4 ml) para dar 188,8 mg (72%) do composto do título como um pó verde. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,26 (br s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,57 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,96 (br d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 2H), 7,29 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (s, 6H). HPLC (pico máximo) 99%; Rt 4,44 min. LC/MS: (ES+): 498,6, (ES-): 496,4.

EXEMPLO 91: 5-[(3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA)AMINO)SULFONILA]-1-METIL-1H-PIRROL-2-CARBOXILATO DE METILA (ESQUEMA 1)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 91 é obtido a partir 5-[(3-cloroquinoxalin-2-ila)amino]sulfonila}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metila (200 mg; 0,53 mmol; 1 eq) e 3,5-dimetoxianilina (88,49 mg; 0,58 mmol; 1,1 eq) em MeOH (4 ml) para dar 181 mg (69%) do composto do título as pó amarelo. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 12,02 (br s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,92 (br s, 2H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,40-7,33 (br m, 5H), 6,24 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 3,75 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 96%; Rt 4,35 min. LC/MS: (ES+): 498,4, (ES-): 496,4.

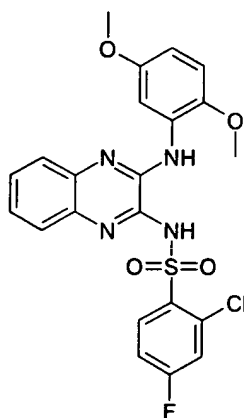
EXEMPLO 92: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}TIOFENO-2-SULFONAMIDA (92) – SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 92 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)tiofeno-2-sulfonamida (200 mg; 0,61 mmol; 1 eq) e 2,5-dimetoxianilina (94,03 mg; 0,61 mmol; 1 eq) em EtOH (3 ml) para dar 150 mg (55%) do composto do título como um composto de origem (pó amarelo). Tratamento do composto de origem (150

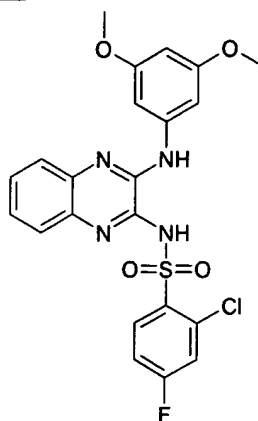
mg; 0,34 mmol; 1 eq) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (677,94 µl; 0,5 M; 0,34 mmol; 1 eq) dá 163 mg (100%) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,16 (s, 1H), 8,81 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,24-7,14 (m, 2H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,76 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 99%; Rt 4,49 min. LC/MS: (ES⁺): 443,4, (ES⁻): 441,3.

10 EXEMPLO 93: 2-CLORO-N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]-QUINOXALIN-2-ILA}-4-FLUOROObENZENOSSULFONAMIDA (93) -SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



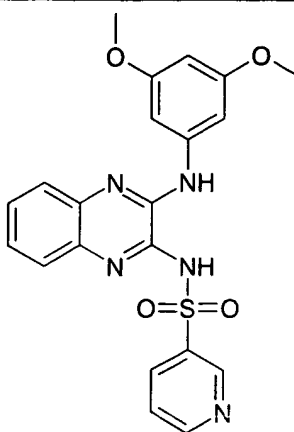
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 93 é obtido a partir de 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-4-fluoroobenzenossulfonamida (150 mg; 0,4 mmol; 1 eq) e 2,5-dimetoxianilina (67,91 mg; 0,44 mmol; 1,1 eq) em EtOH (3 ml) para dar 146,8 mg (74%) do composto do título como um composto de origem (pó amarelo). Tratamento do composto de origem (137,5 mg; 0,28 mmol; 1 eq) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (562,46 µl; 0,50 M; 0,28 mmol; 1 eq) dá 157,8 mg (100%) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,26 (s, 1H), 8,78 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,3, 6,4 Hz, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,13-7,02 (m, 3H), 6,96 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,9, 3,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 99,5%; Rt 4,76 min. LC/MS: (ES⁺): 489,4, (ES⁻): 487,4.

EXEMPLO 94: 2-CLORO-N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO-]QUINOXALIN-2-ILA}-4-FLUOROObENZENOSSULFONAMIDA (94) – SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



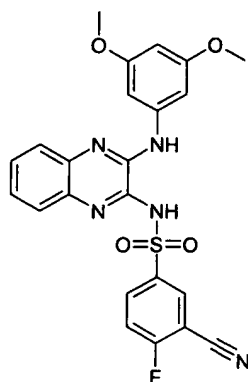
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exem-
 5 plo **94** é obtido a partir de 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-4-
 fluoroobenzenossulfonamida (150 mg; 0,4 mmol; 1 eq) e 3,5-dimetoxianilina
 (67,91 mg; 0,44 mmol; 1,1 eq) em EtOH (3 ml) para dar 145 mg (74%) do
 composto do título como um composto de origem (pó amarelo). Tratamento
 do composto de origem (133 mg; 0,27 mmol; 1 eq) com uma solução aquo-
 10 sa de hidróxido de potássio (544,05 µl; 0,50 M; 0,27 mmol; 1 eq) dá 154,9
 mg (100%) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-
 d6) δ 8,80 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 9,4, 6,4 Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,33-
 7,26 (m, 4H), 7,13-7,08 (m, 2H), 7,05-7 (m, 1H), 6,15 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,78
 (s, 6H). HPLC (pico máximo) 97%; Rt 4,67 min. LC/MS: (ES+): 489,3, (ES-):
 15 487,4.

EXEMPLO 95: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA} PIRIDINA-3-SULFONAMIDA (95) – SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 95 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)piridina-3-sulfonamida (150 mg; 0,47 mmol; 1 eq) e 3,5-dimetoxianilina (78,80 mg; 0,51 mmol; 1,1 eq) em EtOH (2 ml) para dar 112 mg (55%) do composto do título como um composto de origem (pó amarelo). Tratamento do composto de origem (112 mg; 0,26 mmol; 1 eq) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (512,02 µl; 0,50 M; 0,26 mmol; 1 eq) dá 120 mg (98,5%) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,13 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,52 (dd, J = 1,9, 4,9 Hz, 1H), 8,37 (dt, J = 1,9, 7,9 Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,31 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,18-7,09 (m, 2H), 6,13 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 6H). HPLC (pico máximo) 99%; Rt 3,94 min. LC/MS: (ES⁺): 438,4, (ES⁻): 436,4.

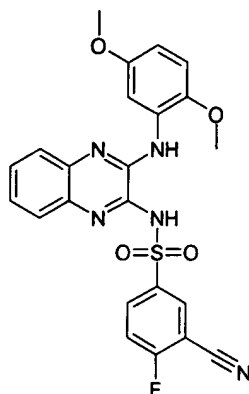
EXEMPLO 96: 3-CIANO-N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-4-FLUOROObENZENOSSULFONAMIDA (96) – SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 96 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-3-ciano-4-fluorobenzenosulfonamida (541 mg; 1,49 mmol; 1 eq) e 3,5-dimetoxianilina (251,28 mg; 1,64 mmol; 1,10eq) em EtOH (8 ml) para dar 425 mg (59,44 %) do composto do título como um composto de origem (pó amarelo). Tratamento do composto de origem (100 mg; 0,21 mmol; 1 eq) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (417,11µl; 0,50 M; 0,21 mmol; 1 eq) dá 99 mg (91,71 %) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,71 (br s, 1H), 8,57 (br d, 1H), 8,40-8,35 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,35-7,30 (br s, 1H), 7,31 (d, J = 1,9

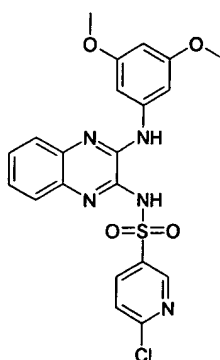
Hz, 2H), 7,23-7,16 (m, 2H), 6,14 (br d, 1H), 3,76 (s, 6H). HPLC (pico máximo) 95%; Rt 4,48 min. LC/MS: (ES+): 480,4, (ES-): 478,4.

EXEMPLO 97: 3-CIANO-N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-4-FLUOROObENZENOSSULFONAMIDA (97) – SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



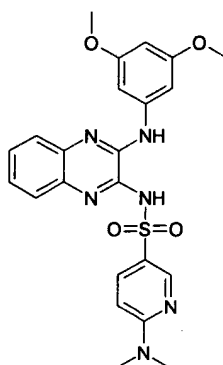
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 97 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-3-ciano-4-fluorobenzenosulfonamida (84,1 mg; 0,23 mmol; 1 eq) e 2,5-dimetoxianilina (39,06 mg; 0,26 mmol; 1,1 eq) em EtOH (2 ml) para dar 88,5 mg (80%) do composto do título como um composto de origem (pó verde). Tratamento do composto de origem (80 mg; 0,17 mmol; 1 eq) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (333,7 µl; 0,5 M; 0,17 mmol; 1 eq) dá 87,4 mg (100%) do composto do título como um pó verde. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,16 (s, 1H), 8,79 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 6,5, 2,3 Hz, 1H), 8,43-8,35 (m, 1H), 7,54 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,24-7,12 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,76 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 99%; Rt 4,59 min. LC/MS: (ES+): 480,4, (ES-): 478,5.

EXEMPLO 98: 6-CLORO-N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}PIRIDINA-3-SULFONAMIDA (98) – SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 98 é obtido a partir de 6-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)piridina-3-sulfonamida (237 mg; 0,67 mmol; 1 eq) e 3,5-dimetoxianilina (107,32 mg; 0,70 mmol; 1,05eq) em EtOH (6 ml) para dar 59 mg (19%) do composto do título como um composto de origem (pó amarelo). Tratamento do composto de origem (58 mg; 0,12 mmol; 1 eq) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (245,8 µl; 0,5 M; 0,12 mmol; 1 eq) dá 63 mg (100%) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,97 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,31 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,31-7,28 (br s, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 6,14-6,13 (m, 1H), 3,77 (s, 6H). HPLC (pico máximo) 95%; Rt 4,49 min. LC/MS: (ES⁺): 472,4, (ES⁻): 470,4.

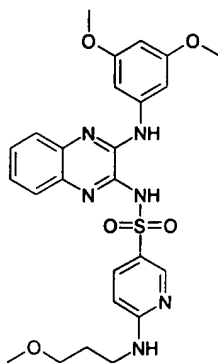
EXEMPLO 99: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-6-(DIMETILAMINO)PIRIDINA-3-SULFONAMIDA (99) – SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 99 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-6-(dimetilamino)piridina-3-sulfonamida (150 mg; 0,41 mmol; 1 eq) e 3,5-dimetoxianilina (69,47 mg; 0,45 mmol; 1,1 eq) em EtOH (2 ml) para dar 144 mg (73%) do composto do

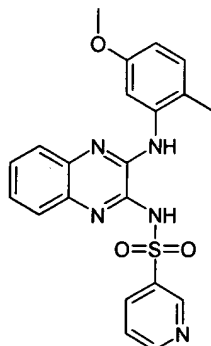
título como um composto de origem (pó amarelo). Tratamento do composto de origem (144 mg; 0,3 mmol; 1 eq) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (599,32 µl; 0,5 M; 0,3 mmol; 1 eq) dá 142,6 mg (92%) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,41-7,30 (m, 4H), 7,07-6,93 (m, 2H), 6,56 (br d, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,77 (s, 6H), 3,01 (s, 6H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 3,54 min. LC/MS: (ES+): 481,5, (ES-): 479,4.

EXEMPLO 100: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-6-[(3-METOXIPROPILA)AMINO]PIRIDINA-3-SULFONAMIDA (100) – SAL DE HCL (ESQUEMA 1)



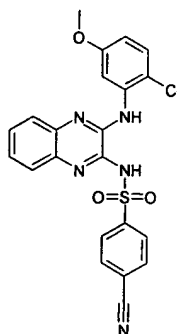
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 100 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-6-[(3-metoxipropila)amino]piridina-3-sulfonamida (100 mg; 0,25 mmol; 1 eq) e 3,5-dimetoxianilina (41,31 mg; 0,27 mmol; 1,1 eq) em EtOH (1,5 ml) para dar 79,5 mg (62%) do composto do título como um composto de origem (pó amarelo). Tratamento do composto de origem (79,5 mg; 0,15 mmol; 1 eq) em uma solução em DCM (3 ml) com ácido clorídrico em MeOH (1 ml; 1,25 M; 1,25 mmol; 8,25 eq) dá 79,6 mg (94 %) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,03 (br s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,10-7,76 (m, 3H), 7,63-7,50 (m, 1H), 7,47-7,25 (m, 4H), 6,67 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,23 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,40-2,27 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 1,82-1,68 (m, 2H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 3,48 min. LC/MS: ES+ 525,6, ES- 523,6, 1,73 min, 98,37%.

EXEMPLO 101: N-{3-[(5-METÓXI-2-METILFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}PIRIDINA-3-SULFONAMIDA (101) (ESQUEMA 1)



Segundo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo **101** é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)piridina-3-sulfonamida (150 mg; 0,47 mmol; 1 eq) e 5-metóxi-2-metilanilina (70,57 mg; 0,51 mmol; 1,1 eq) em EtOH (2 ml) para dar 87 mg (44%) do composto do título como um composto de origem (pó amarelo). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,65 (br s, 1H), 9,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,83-8,81 (m, 1H), 8,71 (br s, 1H), 8,48-8,44 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,66-6,63 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 99%; Rt 3,72 min. LC/MS: (ES⁺): 422,4, (ES⁻): 420,4.

EXEMPLO 102: N-{3-[(2-CLORO-5-METOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-4-CIANO BENZENOSSULFONAMIDA (102) – SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)

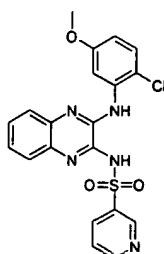


Segundo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo **102** é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-4-cianobenzenossulfonamida (150 mg; 0,44 mmol; 1 eq) e 2-cloro-5-metoxianilina (75,42 mg; 0,48 mmol; 1,1 eq) em EtOH (2,50 ml) para dar 72,8 mg (36%) do composto do título como um composto de origem (pó a-

marelo). Tratamento do composto de origem (55,2 mg; 0,12 mmol; 1 eq) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (0,24 ml; 0,5 M; 0,12 mmol; 1 eq) dá 44,4 mg (74%) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,60-7,05 (m, 5H), 6,61 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 4,64 min. LC/MS: (ES⁺): 466,3, (ES⁻): 464,3, 1,89 min, 99%.

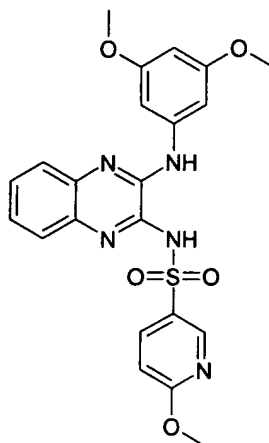
EXEMPLO 103: N-{3-[(2-CLORO-5-METOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}PIRIDINA-3-SULFONAMIDA (103) – SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA

10 1)



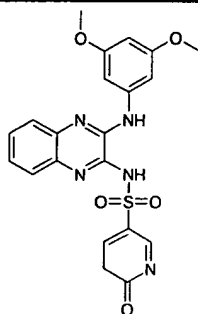
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 103 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)piridina-3-sulfonamida (200 mg; 0,62 mmol; 1 eq.) e 2-cloro-5-metoxianilina (108,09 mg; 0,69 mmol; 1,1 eq.) em EtOH (3 ml) para dar 69 mg (25%) do composto do título como um composto de origem (pó amarelo). Tratamento do composto de origem (69 mg; 0,16 mmol; 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (312,29 µl; 0,5 M; 0,16 mmol; 1 eq.) dá 70 mg (93%) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,34 (s, 1H), 9,16 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,86 (br s, 1H), 8,59 (br s, 1H), 8,38 (dt, J = 1,9, 7,9 Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,63-6,59 (m, 1H), 3,81 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 100%; Rt 4,11 min. LC/MS: (ES⁺): 442,1, (ES⁻): 440,2.

EXEMPLO 104: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-6-METOXIPIRIDINA-3-SULFONAMIDA (104) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **L**, o Exemplo **104** é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-6-metoxipiridina-3-sulfonamida (228 mg; 0,65 mmol; 1 eq.) e 3,5-dimetoxianilina (109,52 mg; 0,71 mmol; 1,1 eq.) em EtOH (3 ml) para dar 46 mg (15%) do composto do título como um composto de origem (pó amarelo) depois de HPLC preparatória. Tratamento do composto de origem (46 mg; 0,1 mmol; 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (196,79 µl; 0,50 M; 0,1 mmol; 1 eq.) dá 48 mg (96,5%) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,79 (br d, 2H), 8,31 (dd, J = 2,3, 8,7 Hz, 1H), 7,44-7,21 (m, 6H), 6,84 (br d, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,76 (s, 6H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 4,38 min. LC/MS: (ES⁺): 468,4, (ES⁻): 466,2.

EXEMPLO 105: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDINA-3-SULFONAMIDA (105) (ESQUEMA 1)

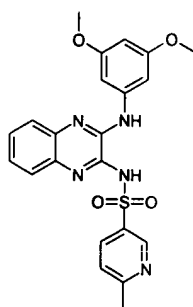


Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **L**, o Exemplo **105** é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-6-metoxipiridina-3-

sulfonamida (228 mg; 0,65 mmol; 1 eq.) e 3,5-dimetoxianilina (109,52 mg; 0,71 mmol; 1,10 eq.) em EtOH (3 ml) para dar 32 mg, (12%) do composto do título como um composto de origem (pó amarelo) depois de HPLC preparatória. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,94 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 2,6, 9,8 Hz, 2H), 7,58 -7,55 (m, 1H), 7,38 -7,35 (m, 4H), 6,41 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,23 (t, 1H), 3,76 (s, 6H), 3,15 (s, 2H). HPLC (pico máximo) 100%; Rt 3,60 min. LC/MS: (ES+): 454,3, (ES-): 452,2.

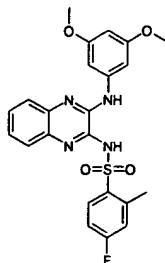
EXEMPLO 106: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-6-METILPIRIDINA-3-SULFONAMIDA (106) – SAL DE POTÁSSIO

10 (ESQUEMA 1)



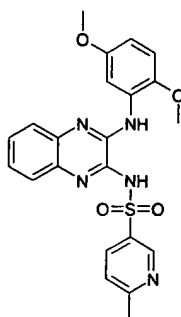
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 106 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-6-metilpiridina-3-sulfonamida (150 mg; 0,45 mmol; 1 eq.) e 3,5-dimetoxianilina (75,50 mg; 0,49 mmol; 1,10 eq.) em EtOH (2 ml) para dar 110 mg (54%) do composto do título como um composto de origem (pó amarelo). Tratamento do composto de origem (108 mg; 0,24 mmol; 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (0,48 ml; 0,50 M; 0,24 mmol; 1 eq.) dá 121,6 mg (100%) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,01 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,26-8,23 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 4H), 7,19-7,09 (m, 2H), 6,12 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 4,02 min. LC/MS: (ES+):452,0, (ES-):450,2.

EXEMPLO 107: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-4-FLÚOR-2-METILBENZENOSSULFONAMIDA (107) – SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



Segundo o protocolo apresentado no procedimento **L**, o Exemplo **107** é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-4-flúor-2-metilbenzenossulfonamida (100 mg; 0,28 mmol; 1 eq.) e 3,5-dimetoxianilina (43,54 mg; 0,28 mmol; 1 eq.) em EtOH (2 ml) para dar 58 mg (43,5%) do composto do título como um composto de origem (pó amarelo). Tratamento do composto de origem (58 mg; 0,12 mmol; 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (247,59 µl; 0,50 M; 0,12 mmol; 1 eq.) dá 58 mg (100%) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 6,4, 8,4 Hz, 1H), 7,34-7,35 (m, 1H), 7,30 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,10-7,02 (m, 4H), 6,96-6,91 (m, 1H), 6,13 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 6H), 2,57 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 99%; Rt 5,24 min. LC/MS: MS- (ES⁺):469,4, (ES⁻):467,3.

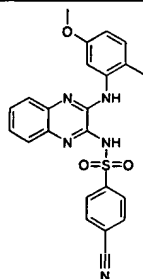
EXEMPLO 108: N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-6-METILPIRIDINA-3-SULFONAMIDA (108) – SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



Segundo o protocolo apresentado no procedimento **L**, o Exemplo **108** é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-6-metilpiridina-3-sulfonamida (150 mg; 0,45 mmol; 1 eq.) e 2,5-dimetoxianilina (75,5 mg; 0,49 mmol; 1,1 eq.) em EtOH (2 ml) para dar 104 mg (51%) do composto do título

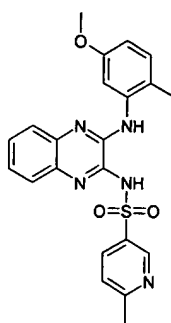
como um composto de origem (pó verde). Tratamento do composto de origem (104 mg; 0,23 mmol; 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (460,68 µl; 0,50 M; 0,23 mmol; 1 eq.) dá 114 mg (100%) do composto do título como um pó verde. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,19 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,78 (br d, 1H), 8,25 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27-7,12 (m, 4H), 6,95 (d, J = 8,67 Hz, 1H), 6,49-6,47 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,44 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 4,20 min. LC/MS: (ES⁺): 452,3, (ES⁻): 450,6.

EXEMPLO 109: 4-CIANO-N-{3-[(5-METÓXI-2-METILFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}BENZENOSSULFONAMIDA (109) (ESQUEMA 1)



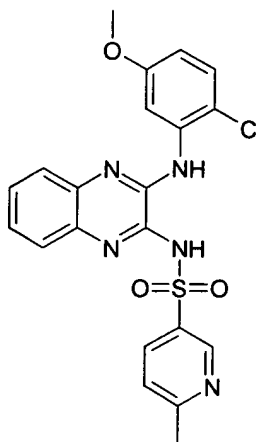
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 109 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-4-cianobenzenossulfonamida (536 mg; 1,55 mmol; 1 eq.) e 5-metóxi-2-metilfenilamina (234,59 mg; 1,71 mmol; 1,10 eq.) em EtOH (10 ml) para dar 417 mg (60%) do composto do título como um composto de origem (pó amarelo). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,04 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,64 (dd, J = 2,6 Hz, J = 8,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,24 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,64 (br s, 1H), 12,70 (br s, 1H). HPLC (pico máximo) 99%; Rt 4,92 min. LC/MS: MS (ES⁺): 446,4, (ES⁻): 444,2.

EXEMPLO 110: N-{3-[(5-METÓXI-2-METILFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-6-METILPIRIDINA-3-SULFONAMIDA (110) – SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 110 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-6-metilpiridina-3-sulfonamida (531 mg; 1,59 mmol; 1 eq.) e 5-metóxi-2-metilanilina (326,37 mg; 2,38 mmol; 1,5 eq.) em EtOH (7 ml) para dar 557 mg (80%) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (557 mg; 1,28 mmol; 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (2563,78 µl; 0,50 M; 1,28 mmol; 1 eq.) dá 598 mg (98%) do composto do título como um pó marrom. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,02 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 9 e 3 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 9 e 3 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,15 (m, 3H), 6,50 (dd, J = 9 e 3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 99%; Rt 3,88 min. LC/MS: (ES⁺):436,2, (ES⁻): 434,0.

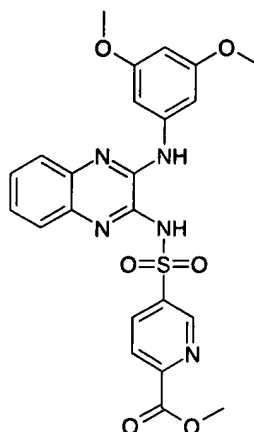
EXEMPLO 111: N-{3-[(2-CLORO-5-METOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-6-METILPIRIDINA-3-SULFONAMIDA (111) – SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 111 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-6-metilpiridina-3-sulfonamida (474 mg; 1,42 mmol; 1 eq.) e 2-cloro-5-metoxianilina (334,7 mg;

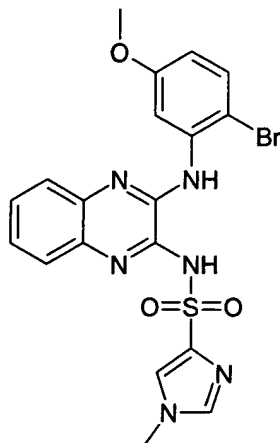
2,12 mmol; 1,5 eq.) em EtOH (7 ml) para dar 308 mg (47%) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (308 mg; 0,678 mmol; 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (1358. µl; 0,5 M; 0,678 mmol; 1 eq.) dá 330 mg (98%) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,40 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 9 e 3 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9 e 3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,23 (m, 3H), 6,59 (dd, J = 9 e 3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 99%; Rt 4,38 min. LC/MS: (ES⁺):456,2, (ES⁻):454,1.

10 EXEMPLO 112: 5-[(3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA)AMINO)SULFONILA]PIRIDINA-2-CARBOXILATO (112) METILA (ESQUEMA 1)



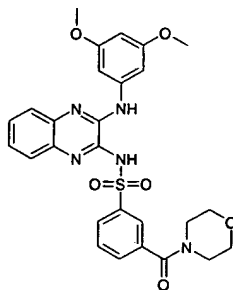
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 112 é obtido a partir de 5-[(3-cloroquinoxalin-2-ila)amino]sulfonila}piridina-2-carboxilato de metila (720 mg; 1,9 mmol; 1 eq.) e 3,5-dimetoxianilina (727,9 mg; 4,75 mmols; 2,5 eq.) em EtOH (5 ml) para dar 650 mg (69%) do composto do título como um composto de origem (pó amarelo). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,37 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,98 (m, 1H), 8,63 (dd, J = 9 e 3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,35 (m, 4H), 6,24 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,75 (s, 6H); HPLC (pico máximo) 86%; Rt 4,43 min. LC/MS: MS: (ES⁺): 496,2, (ES⁻): 494,2.

EXEMPLO 113: N-{3-[(2-BROMO-5-METOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-1-METIL-1H-IMIDAZOL-4-SULFONAMIDA (113) (ESQUEMA 1)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 113 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (50 mg; 0,15 mmol; 1 eq.), 2-bromo-5-metoxianilina (31,52 mg; 0,16 mmol; 1,01 eq.) e hidróxido de sódio (20 µl; 1 M; 0,02 mmol; 0,13 eq.) em água (1,50 ml) para dar 21,8 mg (29%) do composto do título como um composto de origem (pó amarelo). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11,9 (s, 0,13H), 9,19 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,10-7,76 (m, 3H), 7,74-7,20 (m, 5H), 6,80-6,58 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,71 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 99%; Rt 4,32 min. LC/MS: ES+ 491,2, ES- 489,1.

EXEMPLO 114: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-3-(MORFOLIN-4-ILCARBONILA)BENZENOSSULFONAMIDA(114) - SAL DE POTÁSSIO (ESQUEMA 1)

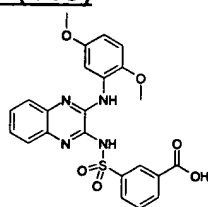


Seguindo o protocolo apresentado no procedimento L, o Exemplo 114 é obtido a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-ila)-3-(morfolin-4-ilcarbonila)benzenossulfonamida (600 mg; 1,39 mmol; 1 eq.) e 3,5-dimetoxianilina (212,31 mg; 1,39 mmol; 1 eq.) em EtOH (7 ml) para dar 237 mg (31%) do composto do título como um composto de origem. Tratamento

do composto de origem (237 mg; 0,43 mmol; 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (862,43 µl; 0,50 M; 0,43 mmol; 1 eq.) dá 215 mg (85%) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,05-8,02 (m, 2H), 7,49-7,38 (m, 3H), 7,31 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,20-7,08 (m, 3H), 6,14-6,12 (m, 1H), 3,77 (s, 6H), 3,65-3,10 (m, 8H). HPLC (pico máximo) 95%; Rt 4,25 min. LC/MS: LC/MS: (ES+): 550,1, (ES-): 548,2.

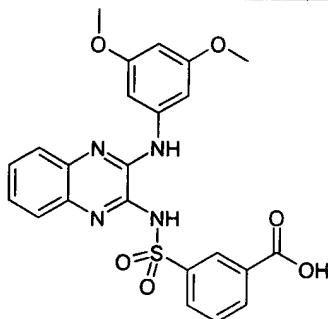
PROCEDIMENTO M

EXEMPLO 115: ÁCIDO 3-[3-(2,5-DIMETÓXI-FENILAMINO)-QUINOXALIN-2-ILSULFAMOILA]-BENZOICO (115)



3-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila] benzoato metila de (30 mg, 0,061 mmol), péletes de NaOH (3,6 mg, 0,91 mmol) são dissolvidos em uma mistura 1 para 1 de MeOH e H₂O (4 ml) e a mistura reacional é agitada à temperatura ambiente por uma noite. Quando TLC confirma o consumo total do éster de partida, a mistura reacional é acidificada com HCl a 1,5 N e o precipitado é filtrado e secado a vácuo para obter o Exemplo 6 como um sólido branco (26 mg, 89 %). HPLC (pico máximo) 90 %, rt. 4,15 min. LC/MS: (ES+): 481,1.

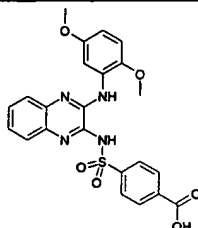
EXEMPLO 116: ÁCIDO 3-[(3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA)AMINO)SULFONILA] BENZOICO (116)



Seguindo o protocolo geral apresentado no Procedimento M, o Exemplo 116 é obtido a partir de 3-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]benzoato de metila em uma mistura 1 para 1 de MeOH e H₂O na presença de NaOH (sólido amarelo, 10 mg, 15 %). ¹H RMN

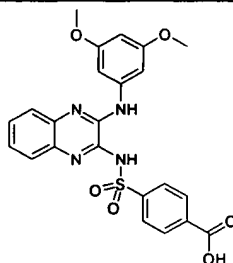
(DMSO-d₆) δ 13,43 (s, 1H), 12,40 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 4H), 6,23-6,22 (m, 1H), 3,75 (s, 6H). HPLC (pico máximo) 93 %, rt. 4,07 min. LC/MS: (ES⁺): 481,1.

5 **EXEMPLO 117: ÁCIDO 4-[(3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA)AMINO)SULFONILA] BENZOICO (117)**



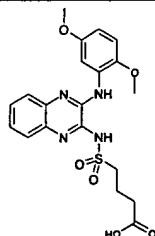
Seguindo o protocolo geral apresentado no Procedimento M, o Exemplo 117 é obtido a partir de 4-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]benzoato de metila em uma mistura 1 para 1 de MeOH e H₂O na presença de NaOH (sólido verde-escuro, 10 mg, 23 %). HPLC (pico máximo) 96 %, rt. 4,17 min. LC/MS: (ES⁺): 481,5.

10 **EXEMPLO 118: ÁCIDO 4-[(3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA)AMINO)SULFONILA] BENZOICO (118)**



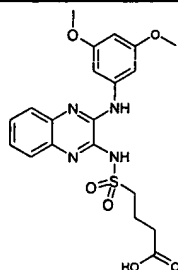
Seguindo o protocolo geral apresentado no Procedimento M, o Exemplo 118 é obtido a partir de 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]benzoato de metila em uma mistura 1 para 1 de MeOH e H₂O na presença de NaOH (sólido amarelo, 10 mg, 15%). HPLC (pico máximo) 97%, rt. 4,06 min. LC/MS: (ES⁺): 481,5.

EXEMPLO 119: ÁCIDO 4-[(3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA)AMINO)SULFONILA] BUTANOICO (119)



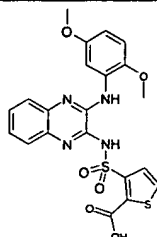
Seguindo o protocolo geral apresentado no Procedimento **M**, o Exemplo **119** é obtido a partir de 4-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]butanoato de metila em uma mistura 1 para 1 de MeOH e H₂O na presença de NaOH (sólido verde escuro, 10 mg, 30%). HPLC (pico máximo) 99%, rt. 3,82 min. LC/MS: (ES⁺): 447,1.

EXEMPLO 120: ÁCIDO 4-[(3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA)AMINO)SULFONILA] BUTANOICO (120)



Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento **M**, o Exemplo **120** é obtido a partir de 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]butanoato de metila em uma mistura 1 para 1 de MeOH e H₂O na presença de NaOH (sólido amarelo, 10 mg, 20 %). HPLC (pico máximo) 99%, rt. 3,71 min. LC/MS: (ES⁺): 447,1.

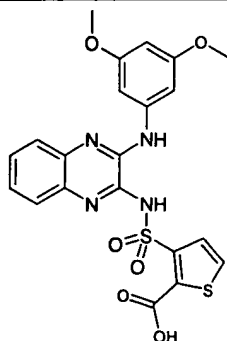
EXEMPLO 121: ÁCIDO 3-[(3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA)AMINO)SULFONILA] TIOFENO-2-CARBOXÍLICO (121)



Seguindo o protocolo geral apresentado no Procedimento **M**, o Exemplo **121** é obtido a partir de 3-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]tiofeno-2-carboxilato de metila em uma mistura 1 para 1

de MeOH e H₂O na presença de NaOH (sólido amarelo, 8 mg, 28 %). HPLC (pico máximo) 97 %, rt. 4,07 min. LC/MS: (ES⁺): 485.

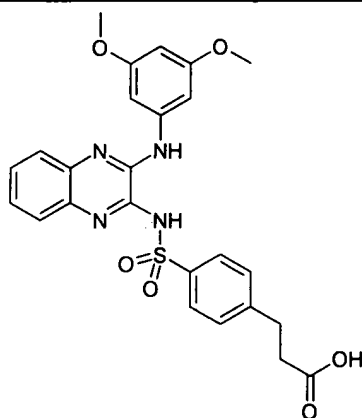
EXEMPLO 122: ÁCIDO 3-[(3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA)AMINO)SULFONILA] TIOFENO-2-CARBOXÍLICO (122)



- 5 Seguindo o protocolo geral apresentando no Procedimento M, o Exemplo 122 é obtido a partir de 3-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]tiofeno-2-carboxilato de metila em uma mistura 1 para 1 de MeOH e H₂O na presença de NaOH (sólido amarelo, 14 mg, 59 %) HPLC (pico máximo) 94%, rt. 3,95 min. LC/MS: (ES⁺): 487,5.

10 **PROCEDIMENTO N**

EXEMPLO 123: ÁCIDO 3-{4-[(3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]-]QUINOXALIN-2-ILA)AMINO)SULFONILA}FENILA}PROPANOICO (123)

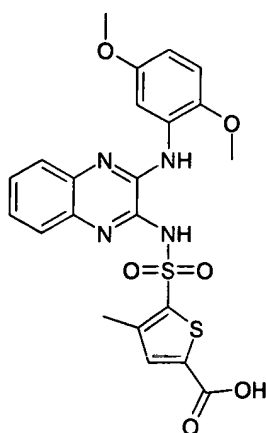


- 15 Metil-3-{4-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila} fenila} propanoato (50 mg, 0,10 mmol, 1 eq.) e mono-hidrato de hidróxido de lítio (20,1 mg, 0,48 mmol, 5 eq.) são dissolvidos em THF (1 ml) e água (1 ml) e a solução amarela é aquecida até 50°C por 1 hora. HCl aquoso 1 a N é adicionado até atingir um pH ácido e o precipitado formado é removido por filtração e em seguida lavado com água até a neutralidade. O sólido é secado a vácuo a 40°C por uma noite, dando 38,1 mg (78 %) do

composto do título como um pó amarelo. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 12,30-11,95 (m, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,95-7,82 (br s, 1H), 7,60-7,50 (m, 1H), 7,48-7,23 (m, 6H), 6,23 (s, 1H), 3,75 (s, 6H), 2,88 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 7,5 Hz, 2H). HPLC (pico máximo) 100%; Rt 4,10 min.

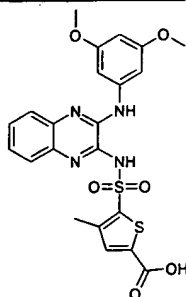
5 LC/MS: (ES $^{+}$): 509,4; (ES $^{-}$): 507,4.

EXEMPLO 124: ÁCIDO 5-[(3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUI-
NOXALIN-2-ILA)AMINO)SULFONILA]-4-METILTIOFENO-2-CARBOXÍLICO
(124)



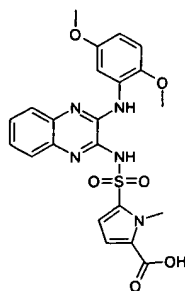
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento N, o Exem-
10 plo 124 é obtido a partir de 5-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-
ila}amino)sulfonila]-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metila (64 mg; 0,12 mmol;
1 eq) e mono-hidrato de hidróxido de lítio (26,1 mg; 0,62 mmol; 5 eq) em
THF (1 ml) e água (1 ml) para dar 62,6 mg (100%) do composto do título
como um pó amarelo. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 13,62 (brs, 1H), 12,76 (brs,
15 1H), 9,15 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,68 (s,
1H), 7,65 (m, 1H), 7,47-7,34 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,62 (dd, J =
8,7, 2,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,55 (s, 3H). HPLC (pico máximo)
99%; Rt 4,51 min. LC/MS: (ES $^{+}$): 501,3, (ES $^{-}$): 499,3.

EXEMPLO 125: ÁCIDO 5-[(3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA)AMINO)SULFONILA]-4-METILTIOFENO-2-CARBOXÍLICO (125)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **N**, o Exemplo 125 é obtido a partir de 5-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metila (99,4 mg; 0,18 mmol; 1 eq) e mono-hidrato de hidróxido de lítio (37,74 mg; 0,90 mmol; 5 eq) em THF (1,5 ml) e água (1,5 ml) para dar 82,1 mg (91%) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 13,56 (br s, 1H), 12,58 (br s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,32 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,26 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 3,77 (s, 6H), 2,47 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 4,20 min. LC/MS: (ES⁺): 501,4, (ES⁻): 499,3.

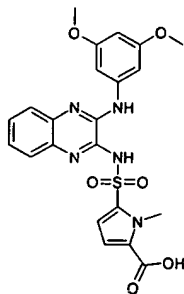
EXEMPLO 126: ÁCIDO 5-[(3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA)AMINO)SULFONILA]-1-METIL-1H-PIRROL-2-CARBOXÍLICO (126) – SAL DIPOTÁSSICO



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **N**, o Exemplo 126 é obtido a partir de 5-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metila (108,3 mg; 0,22 mmol; 1 eq) e mono-hidrato de hidróxido de lítio (45,67 mg; 1,09 mmol; 5 eq) em THF (2 ml) e água (1,5 ml) para dar 102,3 mg (97 %) do composto do título como um pó verde. Tratamento do composto de origem (91,2 mg; 0,19 mmol; 1 eq) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (754,5 µl;

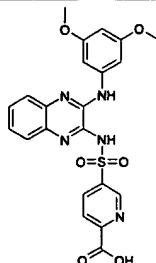
0,5 M; 0,38 mmol; 2 eq) dá 108,1 mg (100%) do composto do título como um pó verde. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,31 (s, 1H), 8,83 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,43-7,35 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,20-7,05 (m, 3H), 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 99%; Rt 3,96 min. LC/MS: (ES⁺): 484,4, (ES⁻): 482,4.

EXEMPLO 127: ÁCIDO 5-[(3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA)AMINO)SULFONILA]-1-METIL-1H-PIRROL-2-CARBOXÍLICO
ACID (127) – SAL DIPOTÁSSICO



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento N, o Exemplo 127 é obtido a partir de 5-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metila (94,2 mg; 0,19 mmol; 1 eq) e mono-hidrato de hidróxido de lítio (39,72 mg; 0,95 mmol; 5 eq) em THF (2 ml) e água (1,5 ml) para dar 87,1 mg (95%) do composto do título como um pó amarelo. Tratamento do composto de origem (76,9 mg; 0,16 mmol; 1 eq) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (636,19 µl; 0,5 M; 0,32 mmol; 2 eq) dá 87,1 mg (98%) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,21-7,13 (m, 2H), 7,09 (dt, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,11 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 6H). HPLC (pico máximo) 97%; Rt 3,88 min. LC/MS: (ES⁺): 484,5, (ES⁻): 482,5.

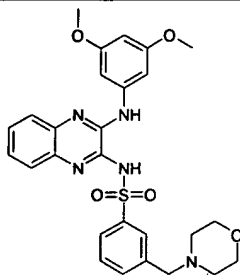
EXEMPLO 128: ÁCIDO 5-[(3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA)AMINO)SULFONILA]PIRIDINA-2-CARBOXÍLICO (128)



Segundo o protocolo apresentado no procedimento N, o Exemplo 128 é obtido a partir de 5-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]piridina-2-carboxilato de metila (200 mg; 0,4 mmol; 1 eq.) e mono-hidrato de hidróxido (84,68 mg; 2,02 mmol; 5 eq.) em THF (15 ml) e água (5 ml) para dar 185 mg (95%) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,36 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,99 (m, 1H), 8,62 (dd, J = 9 e 3 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,35 (m, 4H), 6,24 (m, 1H), 3,76 (s, 6H). HPLC (pico máximo) 98,5%; Rt 4,04 min. LC/MS: (ES⁺): 482,2, (ES⁻): 480,2.

PROCEDIMENTO O

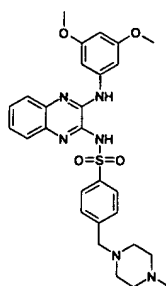
EXEMPLO 129: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-3-(MORFOLIN-4-ILMETILA)BENZENOSSULFONAMIDA (129)



N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-(morfolin-4-ilcarbonila)benzenossulfonamida (184 mg; 0,33 mmol; 1 eq.) foi suspensa em THF (8 ml) e hidreto de lítio e alumínio (669,57 µl; 1 M; 0,67 mmol; 2 eq.) foi adicionado em gotas. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e 30 minutos. A reação foi resfriada bruscamente pela adição de 25,4 µl de água, 25,4 µl de NaOH a 1 N e em seguida 3 vezes 25,4 µl de água e o precipitado formado foi filtrado através de celite. O precipitado foi evaporado e em seguida o resíduo oleoso foi recuperado em água e foi neutrali-

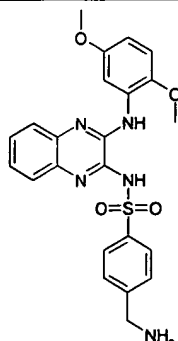
zando com HCl a 0,1 N. Depois de 1 hora a 4°C, o precipitado formado foi filtrado e secado a 40°C a vácuo por uma noite, dando 50 mg (28%) do composto de origem como um sólido amarelo. Tratamento do composto de origem (50 mg; 0,09 mmol; 1 eq.) com HCl em MeOH (373,40 µl; 1,25 M; 0,47 mmol; 5 eq.) dá 38 mg (71%) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,38 (br s, 1H), 10,66 (br s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,20-8,17 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 4H), 6,24-6,23 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,90-3,77 (m, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,71-3,56 (m, 2H), 3,31-2,96 (m, 4H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 3,54 min. LC/MS: (ES+): 536,3, (ES-): 534,4.

EXEMPLO 130: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-4-[(4-METILPIPERAZIN-1-ILA)METILA]BENZENOSSULFONAMIDA (130) – SAL DE DI HCL



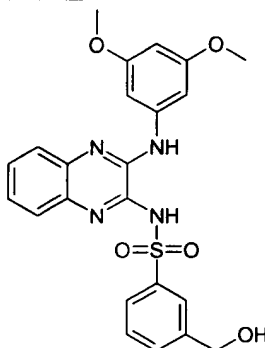
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento O, o Exemplo 130 é obtido a partir de N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-[(4-metilpiperazin-1-ila)carbonila] benzenossulfonamida (171 mg; 0,3 mmol; 1 eq.) e hidreto de lítio e alumínio (607,84 µl; 1 M; 0,61 mmol; 2 eq.) em THF (7 ml)) para dar 74 mg (44,38 %) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (74 mg; 0,13 mmol; 1 eq.) com HCl em MeOH (647,39 µl; 1,25 M; 0,81 mmol; 6 eq.) dá 72 mg (86%) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,28 (br s, 1H), 10,02 (br s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,64-7,56 (m, 3H), 7,41-7,34 (m, 4H), 6,24-6,23 (m, 1H), 3,90-3,60 (m, 4H), 3,75 (s, 6H), 3,45-3,32 (m, 2H), 3,20-2,90 (m, 4H), 2,74 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 99,5%; Rt 3,34 min. LC/MS: (ES+): 549,3, (ES-): 547,2. Análise de CHN: [C₂₈H₃₂N₆O₄S-2,0 HCl- H₂O] Calculado: C52,58%, H5,67%, N13,14%; Encontrado: C52,23%, H5,52%, N12,98%.

EXEMPLO 131: 4-(AMINOMETILA)-N-{3-[(2,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]-
QUINOXALIN-2-ILA}BENZENOSSULFONAMIDA (131) – SAL DE HCL



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento O, o Exem-
 plo **131** é obtido a partir de 4-ciano-N-{3-[(2,5-
 5 dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzenossulfonamida (110 mg; 0,24
 mmol; 1 eq) e hidreto de lítio e alumínio (0,48 ml; 1 M; 0,48 mmol; 2 eq) em
 THF (3 ml)) para dar o composto do título como um composto de origem.
 Tratamento do composto de origem com HCl em MeOH dá 75 mg (63%) do
 composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,59 (br s,
 10 1H), 9,15 (s, 1H), 8,63-8,48 (m, 1H), 8,40-8,15 (m, 1H), 8,10 (d, J = 7,9 Hz,
 2H), 7,94 (br s, 1H), 7,80-7,55 (m, 3H), 7,48-7,30 (m, 2H), 7 (d, J = 8,7 Hz,
 2H), 6,59 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 4,20-4,90 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s,
 3H). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 5 prótons intercambiáveis. HPLC (pico máximo)
 98%; Rt 3,25 min. LC/MS: (ES⁺): 466,5, (ES⁻): 464,4; 1,48 min; 100%.

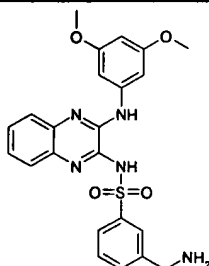
15 EXEMPLO 132: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-
3-(HIDROXIMETILA)BENZENOSSULFONAMIDA (132)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento O, o Exem-
 plo **132** é obtido a partir de 3-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-
 20 ila)amino)sulfonila]benzoato de metila (150 mg; 0,30 mmol; 1 eq) e hidreto
 de lítio e alumínio (333,65µl; 1 M; 0,33 mmol; 1,10eq) em THF (8 ml) para

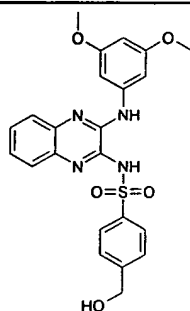
dar 139 mg (98%) do composto do título como um composto de origem (pó amarelo-pálido). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (dt, J = 1,9, 7,2 Hz, 1H), 7,40-7,26 (m, 6H), 7,16-7,06 (m, 2H), 6,13-6,12 (m, 1H), 5,24 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,77 (s, 6H). HPLC (pico máximo) 98,5%; Rt 3,93 min. LC/MS: (ES⁺): 467,4, (ES⁻): 465,4.

EXEMPLO 133: 3-(AMINOMETILA)-N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]-QUINOXALIN-2-ILA}BENZENOSSULFONAMIDA (133) – SAL DE HCL



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento O, o Exemplo 133 é obtido a partir de 3-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzenossulfonamida (300 mg; 0,65 mmol; 1 eq) e hidreto de lítio e alumínio (1300,11 µl; 1 M; 1,3 mmol; 2 eq em THF (8 ml) para dar 150 mg (50%) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (150 mg; 0,32 mmol; 1 eq.) com HCl em MeOH (1,29 ml; 1,25 M; 1,61 mmol; 5 eq.) dá 64 mg (40%) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,37 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,27-8,12 (m, 4H), 7,91 (s, 1H), 7,70-7,56 (m, 3H), 7,37-7,32 (m, 4H), 6,23 (s, 1H), 4,17-4,11 (m, 2H), 3,75 (s, 6H). HPLC (pico máximo) 98,5%; Rt 3,12 min. LC/MS: (ES⁺): 466,4, (ES⁻): 464,4.

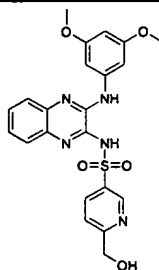
EXEMPLO 134: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-4-(HIDROXIMETILA)BENZENOSSULFONAMIDA (134)



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento O, o Exemplo 134 é obtido a partir de 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-

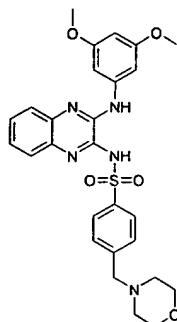
ila)amino)sulfonila]benzoato de metila (150 mg; 0,30 mmol; 1 eq.) e hidreto de lítio e alumínio (333,65 µl; 1 M; 0,33 mmol; 1,1 eq.) em THF (8 ml) para dar 64 mg (45%) do composto do título como um composto de origem (pó amarelo). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,23 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,37-7,33 (m, 4H), 6,17-6,16 (m, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,75 (s, 6H). HPLC (pico máximo) 100%; Rt 3,88 min. LC/MS: (ES⁺): 467,3, (ES⁻): 465,3.

EXEMPLO 135: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-6-(HIDROXIMETILA)PIRIDINA-3-SULFONAMIDA (135)



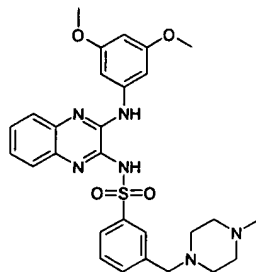
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento O, o Exemplo 135 é obtido a partir de 5-[[{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}amino)sulfonila]piridina-2-carboxilato de metila (220 mg; 0,44 mmol; 1 eq.) e hidreto de lítio e alumínio (0,49 ml; 1 M; 0,49 mmol; 1,1 eq.) em THF (8 ml) a -78°C para dar 120 mg (58%) do composto do título como um composto de origem (pó amarelo). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,25 (m, 2H), 7,64 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,05 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,76 (s, 6H). HPLC (pico máximo) 71%; Rt 3,88 min. LC/MS: MS: (ES⁺): 468,5 e (ES⁻): 466,5.

EXEMPLO 136: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-4-(MORFOLIN-4-ILMETILA)BENZENOSSULFONAMIDA (136) – SAL DE HCL



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **O**, o Exemplo **136** é obtido a partir de N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-(morfolin-4-ilcarbonila)benzenossulfonamida (165 mg; 0,3 mmol; 1 eq.) e hidreto de lítio e alumínio (600,43 µl; 1 M; 0,6 mmol; 2 eq.) em THF (7 ml) para dar 98 mg (61%) do composto do título como um composto de origem. Tratamento da benzenossulfonamida primitiva (97 mg; 0,18 mmol; 1 eq.) com HCl em MeOH (724,39 µl; 1,25 M; 0,91 mmol; 5 eq.) dá 96 mg (93%) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,32 (br s, 1H), 10,54 (br s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 4H), 6,23 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,97-3,85 (m, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,28-3,01 (m, 4H). HPLC (pico máximo) 99%; Rt 3,61 min. LC/MS: (ES⁺): 536,3, (ES⁻): 534,2.

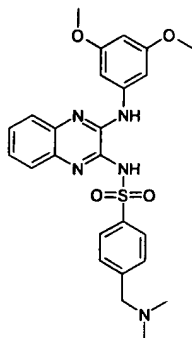
EXEMPLO 137: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-3-[(4-METILPIPERAZIN-1-ILA)METILA]BENZENOSSULFONAMIDA (137) – SAL DE DI HCL



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **O**, o Exemplo **137** é obtido a partir de N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-[(4-metilpiperazin-1-ila)carbonila]benzenossulfonamida (267 mg; 0,47 mmol; 1 eq.) e hidreto de lítio e alumínio (949,08 µl; 1 M; 0,95 mmol; 2 eq.) em THF (10 ml) para dar 211 mg (81%) do composto do título como um composto de origem. Tratamento da benzenossulfonamida primitiva (211 mg; 0,38 mmol; 1 eq.) com HCl em MeOH (1845,93 µl; 1,25 M; 2,31 mmols; 6 eq.) dá 184 mg (77%) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (, H), 12,31 (br s, 1H), 9,91 (br s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,12-8,05 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 3H), 7,42-7,33 (m, 4H), 6,25-6,23 (m, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,75-3,25 (m, 6H), 3,10-2,85 (m, 4H), 2,71 (s, 3H).

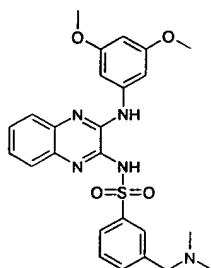
HPLC (pico máximo) 100%; Rt 3,33 min. LC/MS: (ES+): 549,4, (ES-): 547,3.
 Análise de CHN: [C28H32N6O4S-2,0 HCl-0,8 H2O] Calculado: C52,88%,H5,64%,N13,21%; Encontrado: C52,94%,H5,63%,N13,21%.

**EXEMPLO 138: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-
 4-[(DIMETILAMINO)METILA]BENZENOSSULFONAMIDA (138) – SAL DE
 HCL**



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento O, o Exem-
 plo 138 é obtido a partir de 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-
 10 4-ila)amino)sulfonila]-N,N-dimetilbenzamida (155 mg; 0,31 mmol; 1 eq.) e hi-
 dreto de lítio e alumínio (610,75 µl; 1 M; 0,61 mmol; 2 eq.) em THF (5 ml)
 para dar 84 mg (56%) do composto do título como um composto de origem.
 Tratamento da benzenossulfonamida primitiva (84 mg; 0,17 mmol; 1 eq.)
 com HCl em MeOH (680,73 µl; 1,25 M; 0,85 mmol; 5 eq.) dá 93 mg (103%)
 do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,35 (s,
 15 1H), 10,36 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,75
 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 4H), 6,24-6,23 (m, 1H),
 4,33 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 2,69 (d, J = 4,9 Hz, 6H). HPLC (pico
 máximo) 98%; Rt 3,53 min. LC/MS: (ES+): 494,3, (ES-): 492,2.

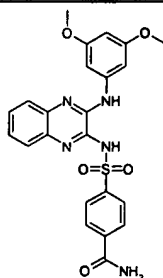
**EXEMPLO 139: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-
 20 3-[(DIMETILAMINO)METILA]BENZENOSSULFONAMIDA (139) – SAL DE
 HCL**



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **O Exemplo 139** é obtido a partir de 3-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]-N,N-dimetilbenzamida (102 mg; 0,2 mmol; 1 eq.) e hidreto de lítio e alumínio (401,91 µl; 1 M; 0,4 mmol; 2 eq.) em THF (5 ml) para dar 56 mg (56,5%) do composto do título como um composto de origem. Tratamento da benzenossulfonamida primitiva (56 mg; 0,11 mmol; 1 eq.) com HCl em MeOH (453,82 µl; 1,25 M; 0,57 mmol; 5 eq.) dá 52 mg (86,5%) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,39 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 4H), 6,24-6,22 (m, 1H), 4,37 (br d, 2H), 3,75 (s, 6H), 2,70 (br d, 6H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 3,53 min. LC/MS: (ES+): 494,2, (ES-): 492,2.

PROCEDIMENTO P

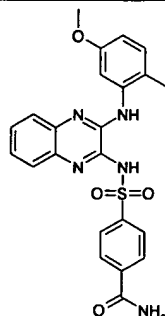
EXEMPLO 140: 4-[(3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA)AMINO)SULFONILA] BENZAMIDA (140) – SAL SÓDICO



4-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzenossulfonamida (101,2 mg; 0,22 mmol; 1 eq.) foi dissolvida em hidróxido de sódio aquoso (0,5 ml) 5N e EtOH (0,5 ml) e a solução foi aquecida até 80°C por uma noite. A solução foi resfriada e o solvente foi removido. O sólido foi recuperado em um pequeno volume de EtOH e refluxado. Depois de esfriamento a 4°C, o precipitado formado foi removido por filtração, lavado com EtOH e secado a 40°C por uma noite. Recristalização em ACN dá 45,4 mg (41%) do composto do título como um sal sódico (pó amarelo-claro). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,17-7,01 (m, 2H), 6,12 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 3,77 (s, 6H). HPLC (pico máximo) 98,5%; Rt 4,06 min. LC/MS: (ES+): 481,2, (ES-):

479,2, 1,35 min, 99,5%.

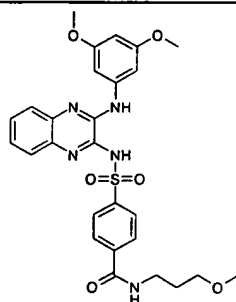
EXEMPLO 141: 4-[(3-[(5-METÓXI-2-METILFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA)AMINO)SULFONILA]BENZAMIDA (141) - SAL SÓDICO



Segundo o protocolo apresentado no procedimento **P**, o Exem-
 5 plo **141** é obtido a partir de 4-ciano-N-{3-[(5-metóxi-2-metilfenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzenossulfonamida (113 mg; 0,25 mmol; 1 eq.) hidróxido de sódio aquoso (0,5 ml) 5N em EtOH (1 ml) para dar 97 mg (79%) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,95-6,86 (m, 3H), 6,29 (dd, J = 2,6, 8,3 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 4,39 min. LC/MS: (ES⁺): 465,3, (ES⁻): 463,1.

PROCEDIMENTO Q

EXEMPLO 142: 4-[(3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA)AMINO)SULFONILA]-N-(3-METOXIPROPILA)BENZAMIDA (142)

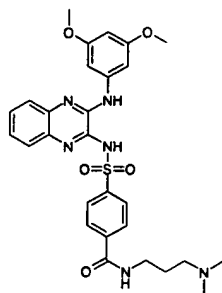


Ácido 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]benzoico (100 mg; 0,21 mmol; 1 eq.), EDC-HCl (51,87 mg; 0,27 mmol; 1,3 eq.) e HOBT (36,56 mg; 0,27 mmol; 1,3 eq.) foram recuperados em DMA (5 ml) e em seguida DIEA (106,88 µl; 0,62 mmol; 3 eq.) e 3-metoxipropilamina (21,23 µl; 0,21 mmol; 1 eq.) foram adicionados. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. O DMA foi evaporado e

o resíduo foi recuperado em DCM. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaHCO_3 e em seguida com uma solução saturada de NH_4Cl e salmoura. Ela foi secada em MgSO_4 e concentrada até quase a secura. O resíduo obtido foi recuperado em ACN e refluxado. Depois de esfriamento a 4°C , o precipitado foi removido por filtração e em seguida lavado com ACN para dar 76 mg (66%) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (74 mg; 0,13 mmol; 1 eq.) com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (268,30 μl ; 0,5 M; 0,13 mmol; 1 eq.) dá 76 mg (96%) do composto do título como um pó amarelo.

¹H RMN (DMSO-d_6) δ 8,77 (s, 1H), 8,49-8,45 (m, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,31 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,17-7,08 (m, 2H), 6,13-6,12 (m, 1H), 3,77 (s, 6H), 3,35-3,31 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,75-1,66 (m, 2H). HPLC (pico máximo) 97%; Rt 4,17 min. LC/MS: (ES+): 552,4, (ES-): 550,3.

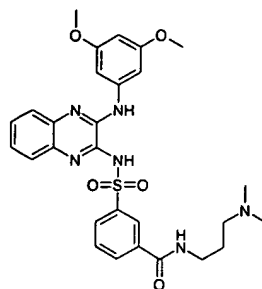
EXEMPLO 143: 4-[(3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA)AMINO)SULFONILA]-N-[3-(DIMETILAMINO)PROPILA]BENZAMIDA (143) – SAL DE HCL



Seguindo o protocolo apresentado no procedimento Q, o Exemplo 143 é obtido a partir de ácido 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]benzoico (100 mg; 0,21 mmol; 1 eq.), EDC-HCl (51,87 mg; 0,27 mmol; 1,3 eq.), HOBT (36,56 mg; 0,27 mmol; 1,3 eq.), DIEA (106,88 μl ; 0,62 mmol; 3 eq.) e N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (26,25 μl ; 0,21 mmol; 1 eq.) em DMA (5 ml) para dar 81 mg (69%) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (81 mg; 0,14 mmol; 1 eq.) com HCl em MeOH (0,5 ml; 1,25 M; 0,62 mmol; 4,36 eq.) dá 80 mg (93%) do composto do título como um pó amarelo-escuro. ¹H RMN (DMSO-d_6) δ 9,90-9,50 (m, 1H), 9 -8,60 (m,

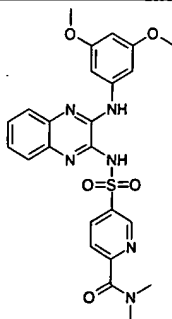
2H), 8,25-8,10 (m, 2H), 8,05-7,80 (m, 2H), 7,55-7,10 (m, 6H), 6,25-6,10 (m, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,45-3 (m, 4H), 2,76 (s, 6H), 2 -1,80 (m, 2H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 3,24 min. LC/MS: (ES+): 565,4, (ES-): 563,4.

EXEMPLO 144: 3-[(3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA)AMINO)SULFONILA]-N-[3-(DIMETILAMINO)PROPILA]BENZAMIDA (144) – SAL DE HCL



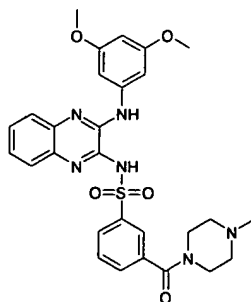
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **Q**, o Exemplo **144** é obtido a partir de ácido 3-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]benzoico (90 mg; 0,19 mmol; 1 eq.), EDC-HCl (46,68 mg; 0,24 mmol; 1,30 eq.), HOBT (32,90 mg; 0,24 mmol; 1,3 eq.), DIEA (96,19 µl; 0,56 mmol; 3 eq.) e N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (23,63 µl; 0,19 mmol; 1 eq.) em DMA (5 ml) para dar o composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem com HCl em MeOH dá 57 mg (54%) do composto do título como um pó amarelo, ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,39 (br s, 1H), 9,57 (br s, 1H), 8,90-8,88 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,10-8,08 (m, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 4H), 6,24-6,22 (m, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,10-3,03 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 1,90-1,85 (m, 2H). HPLC (pico máximo) 98%; Rt 3,29 min. LC/MS: (ES+): 565,5, (ES-): 563,5.

EXEMPLO 145: 5-[(3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA)AMINO)SULFONILA]-N,N-DIMETILPIRIDINA-2-CARBOXAMIDA (145)



Segundo o protocolo apresentado no procedimento **Q**, o Exemplo **145** é obtido a partir de ácido 5-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino] quinoxalin-2-ila)amino)sulfonil]piridina-2-carboxílico (100 mg; 0,21 mmol; 1 eq.), EDC-HCl (43,80 mg; 0,23 mmol; 1,1 eq.), HOBT (30,87 mg; 0,23 mmol; 1,1 eq.), DIEA (52,29 µl; 0,31 mmol; 1,5 eq.) e dimetilamina (103,84 µl; 2 M; 0,21 mmol; 1 eq.) em THF (4,5 ml) para dar 102 mg (96,5%) do composto do título como um composto de origem (pó amarelo). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,41 (br s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,56-8,53 (m, 1H), 7,85-7,53 (m, 3H), 7,35-7,30 (m, 4H), 6,21 (br t, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 99%; Rt 4,13 min. LC/MS: (ES⁺): 509,2, (ES⁻): 507,1.

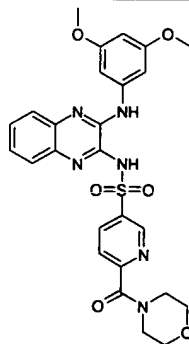
EXEMPLO 146: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-3-[(4-METILPIPERAZIN-1-ILA)CARBONILA]BENZENOSSULFONAMIDA – SAL DE POTÁSSIO (146)



Segundo o protocolo apresentado no procedimento **Q**, o Exemplo **146** é obtido a partir de ácido 3-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonil]benzoico (300 mg; 0,62 mmol; 1 eq.), EDC-HCl (131,66 mg; 0,69 mmol; 1,1 eq.), HOBT (92,80 mg; 0,69 mmol; 1,1 eq.), DIEA (157,20 µl; 0,94 mmol; 1,5 eq.) e 1-

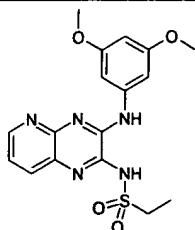
metilpiperazina (69,49 μ l; 0,62 mmol; 1 eq.) em DCM (12 ml) para dar 278 mg (79%) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (275 mg; 0,49 mmol; 1 eq.) com e solução aquosa de hidróxido de potássio (977,52 μ l; 0,50 M; 0,49 mmol; 1 eq.) dá 301 mg (100%) do composto do título como um pó amarelo. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,09-8,08 (m, 2H), 7,52-7,40 (m, 3H), 7,31 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,25 (br s, 1H), 7,16-7,14 (m, 2H), 6,14 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 6H), 3,52-3,25 (m, 4H), 3,05-2,30 (m, 7H). HPLC (pico máximo) 99%; Rt 3,45 min. LC/MS: (ES+): 563,6, (ES-): 561,1.

10 EXEMPLO 147: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-6-(MORFOLIN-4-ILCARBONILA)PIRIDINA-3-SULFONAMIDA (147)



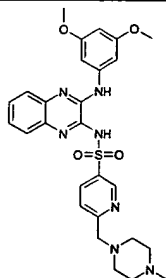
Seguindo o protocolo apresentado no procedimento **Q**, o Exemplo **147** é obtido a partir de ácido 5-[[{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}amino)sulfonila]piridina-2-carboxílico (110 mg; 0,23 mmol; 1 eq.), EDC-HCl (55,43 mg; 0,28 mmol; 1,5 eq.), HOBT (39,07 mg; 0,28 mmol; 1,5 eq.), DIEA (118,52 μ l; 0,69 mmol; 3 eq.) e morfolina (20,22 μ l; 0,23 mmol; 1 eq.) em DCM (20 ml) para dar 140 mg (111,3 %) do composto do título como um óleo amarelo-pálido. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,30 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,55 (m, 2H), 7,57 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,23 (d, J = 3 Hz, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,15 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,52 (m, 4H), 2,92 (m, 4H). HPLC (pico máximo) 91,5%; Rt 4,08 min. LC/MS: (ES+): 551,2, (ES-): 549,3.

EXEMPLO 148: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]PIRIDO[2,3-B]PIRAZIN-2-ILA}ETANOSSULFONAMIDA (148) - SAL DE POTÁSSIO



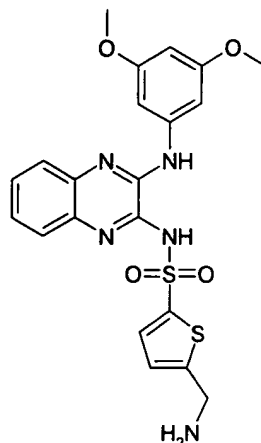
Uma suspensão de 2,3-dicloro-pirido[2,3-b]pirazina (200 mg; 1 mmol; 1eq), etanossulfonamida (109,1 mg, 1 mmol, 1 eq.), 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-eno em poliestireno.hi (862 mg, 2,5 mmols, 2,5 eq.) e NaI (149,87 mg, 1 mmol, 1 eq.) em DMA (5 ml) é aquecida a 100°C no micro-onda por 1 hora com alta absorvência. HCl em dioxano (374,9 µl, 4 m; 1,5 mmol, 1,5 eq.) e em seguida 3,5-dimetoxianilina (765,8 mg, 5 mmols, 5 eq.) são adicionados, e a mistura reacional resultante é aquecida a 170°C no micro-ondas por 30 minutos. O polímero é removido por filtração, lavado com DMA, e o solvente é evaporado à pressão reduzida. O produto foi extraído com EtOAc, a camada orgânica é lavada com salmoura e secada em MgSO₄ e em seguida concentrada até quase a secura. O resíduo é purificado por HPLC preparatória para dar 69,4 mg (18 %) do composto do título como um composto de origem. O composto de origem (58,6 mg, 0,15 mmol, 1 eq.) é suspenso em água (2 ml) e em seguida hidróxido de potássio (300,9 µl, 0,50 M, 0,15 mmol, 1 eq.) é adicionado e a mistura é liofilizada para dar 64 mg (99 %) do composto do título como um pó amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,34 (dd, *J* = 4,5, 1,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 7,14 (dd, *J* = 7,9, 4,5 Hz, 1H), 6,16 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,40 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,15 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). HPLC (pico máximo) 99%; Rt 2,87 min. LC/MS: (ES⁺): 390,3, (ES⁻): 388,3.

EXEMPLO 149: N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}-6-[(4-METILPIPERAZIN-1-ILA)METILA]PIRIDINA-3-SULFONAMIDA (149)



6-(clorometila)-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}piridina-3-sulfonamida (100 mg; 0,12 mmol; 1 eq.) e N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,03 ml; 0,25 mmol; 2 eq.) são dissolvidas em ACN (25 ml) à temperatura ambiente e em seguida 1-metilpiperazina (0,06 ml; 0,62 mmol; 5 eq.) é adicionada. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A reação é resfriada bruscamente por adição de água e neutralizada por adição de Na₂CO₃ aquoso. A mistura é concentrada à pressão reduzida. O resíduo obtido é recuperado em DCM. O produto é extraído com DCM, a fase orgânica é lavada com ácido cítrico a 10% e em seguida secada em MgSO₄. Depois de evaporação do solvente, o resíduo bruto obtido é purificado por cromatografia instantânea para dar 6 mg (9 %) do composto do título como um pó branco. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,17 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,24 (dd, J = 9 e 3 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 9 e 3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 3H), 7,15 (d, J = 3 Hz, 2H), 6,27 (m, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,75 (s, 2H), 2,57 (m, 8H), 2,52 (s, 3H). HPLC (pico máximo) 90%, Rt 3,34 min. LC/MS: MS: (ES⁺): 550,5, (ES⁻): 548,5.

EXEMPLO 150: 5-(AMINOMETILA)-N-{3-[(3,5-DIMETOXIFENILA)AMINO]QUINOXALIN-2-ILA}TIOFENO-2-SULFONAMIDA (150)– SAL DE HCL



N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-5-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ila)metila]tiofeno-2-sulfonamida (584 mg; 0,97 mmol; 1 eq) é resuspensa em EtOH (10 ml) e em seguida hidrato de hidrazina (0,14 ml; 2,91 mmols; 3 eq) é adicionado. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente por 5 dias. A mistura é removida por filtração e lavada com ACN e em seguida recristalizada em EtOH para dar, depois de secagem a vácuo, 184 mg (40%) do composto do título como um composto de origem. Tratamento do composto de origem (50 mg; 0,11 mmol; 1 eq) com HCl em MeOH (84,82 µl; 1,25 M; 0,11 mmol; 1 eq) dá 20 mg (37%) do composto do título como um sólido amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,28 (br s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,27 (br s, 2H), 7,94-7,85 (m, 1H), 7,84 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 4H), 7,19 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,18 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 4,23-4,16 (m, 2H), 3,70 (s, 6H). HPLC (pico máximo) 95,99%; Rt 3,16 min. LC/MS: (ES⁺): 472,5, (ES⁻): 470,4.

EXEMPLO A: ENSAIOS BIOLÓGICOS

A eficácia dos compostos da invenção em inibir a fosforilação de lipídios induzida por PI3K pode ser testada no ensaio de ligação a seguir.

O ensaio combina a tecnologia de ensaio de proximidade de cintilação (SPA, Amersham) com a capacidade da neomicina (um antibiótico policatiónico) de se ligar a fosfolipídios com alta afinidade e especificidade. O ensaio de proximidade de cintilação baseia-se nas propriedades de isótopos fracamente emissores (tais como ³H, ¹²⁵I, ³³P). Pérolas de SPA de re-

vestimento com neomicina permitem a detecção de substratos lipídicos fosforilados depois de incubação com PI3K recombinante e ATP radioativo no mesmo poço, pela captura dos fosfolipídios radioativos pelas pérolas de SPA através de sua ligação específica à neomicina.

- 5 A uma MTP de 96 poços contendo 10 µl do composto de fórmula (I) de teste (solubilizado em 10% de DMSO); para dar uma concentração de 100, 25, 5,0, 1,25, 0,312, 0,078, 0,0195, 0,00488, 0,00122 e 0,0003 µM do composto de teste), são adicionados os seguintes componentes de ensaio: **1)** 10 µl de micelas de lipídios **2)** 20 µl de tampão de cinase ([³³P]g-ATP 162 µM/300 nCi, MgCl₂ 2,5 mM, DTT 2,5 mM, Na₃VO₄ 25µM em Hepes 40 a mM, pH 7,4) e **3)** 10µl (100ng) de GST-PI3δ recombinante humano (em Hepes 40 mM, pH 7,4, etilenoglicol a 4%). Depois de incubação à temperatura ambiente por 120 minutos, com agitação suave, a reação é interrompida pela adição de 200 µl de uma solução contendo 250 µg de pérolas de PVT SPA revestidas com neomicina, ATP a 60 mM e EDTA a 6,2 mM em PBS. O ensaio é ainda incubado à temperatura ambiente por 60 minutos com agitação suave para permitir a ligação de fosfolipídios às pérolas de neomicina-SPA. Depois de precipitação das pérolas de PVT SPA revestidas com neomicina por 5 minutos a 1500 x g, o PtdIns(3)P radioativo é quantificado por contagem da cintilação em um contador de placa Wallac MicroBeta®.

Os valores indicados na Tabela I abaixo referem-se a IC₅₀ (mM) relativa a PI3K, isto é, a quantidade necessária para obter 50% de inibição do referido alvo. Os referidos valores mostram uma considerável potência inibitória de compostos de pirazina relativos a PI3K.

Exemplos de atividades inibitórias para os compostos da invenção estão mostrados na Tabela I abaixo.

TABELA I: VALORES DE IC_{50} DE DERIVADOS DE PIRAZINA CONTRA PI3K.

<i>Exemplo N°</i>	<i>PI3K IC_{50} (mM)</i>
29	0,240
13	0,080
11	0,430
86	0,073
65	0,056
144	0,030
138	0,027

EXEMPLO B: FOSFORILAÇÃO DE PKB/AKT INDUZIDA POR SCF EM MASTÓCITOS.

5 PROTOCOLO:

Células primárias da medula óssea foram isoladas de camundongos do tipo selvagem de 4 - 8 semanas de idade e derivadas em mastócitos por incubação com meio contendo 20 ng/ml de fator de células-tronco (SCF) (PeproTech, Suíça) e 20 ng/ml de IL-3 (PeproTech, Suíça) por pelo menos 4 semanas. A confirmação da expressão de marcadores superficiais específicos para mastócitos foi feita por análise por FACS usando anticorpos contra c-kit (anticorpo de camundongo cKit-PE; Pharmingen). As células foram mantidas em cultura na presença de SCF e IL-3. Para induzir a fosforilação de PKB/Akt, os mastócitos foram ressuspensos a $2,5 \times 10^6$ células/ml e sofreram de inanição em meio que não continha SCF nem IL-3 por 24 horas. Depois de pré-incubação com compostos ou com 1% de DMSO por 20 minutos, as células foram ativadas com 20 ng/ml de SCF por 15 minutos a 37 °C, fixadas em 1,5% de paraformaldeído por 20 minutos e permeabilizadas com 0,2% de Triton X-100 por 10 minutos, à temperatura ambiente. A fosforilação de PKB/Akt foi visualizada usando anticorpos Akt específicos para fosfo-Ser-473 (Cell Signaling) e protocolos tradicionais de FACS.

RESULTADOS: INIBIÇÃO DA FOSFORILAÇÃO DE AKT INDUZIDA POR SCF

Exemplos de atividades inibitórias para os compostos da invenção estão mostrados na Tabela II abaixo.

5 TABELA II

<i>Exemplo n°</i>	<i>IC50 mM</i>
150	0,09
130	0,13
131	0,15
138	0,18
134	0,21
139	0,27
39	0,35
149	0,39
137	0,40
20	0,41
135	0,54
132	0,68
109	0,82
65	1,19
106	1,22
136	1,22
95	1,60
38	1,89
56	2,42

EXEMPLO C: FOSFORILAÇÃO DE AKT INDUZIDA POR IGM EM CÉLULAS B

PROTOCOLO:

ESTIMULAÇÃO IN VITRO:

10 PBMC humanas foram preparadas a partir de camada leucoplaquetária ("Buffy coat") (Geneve Hospital) depois de um gradiente de Ficoll (Ficoll-Paque® Plus PHARMACIA ref: 17-1440-03).

A concentração de células foi ajustada em 10^6 células por ml em RPMI (GIBCO Ref: 72400-21) sem soro. Depois da estimulação, 90 ml de

suspensão de PBMC foram incubados com 10 ml do composto diluído em um placa de fundo redondo de 96 poços por 20 minutos a 37°C.

Para ativação das células B, 30 ml de anti-IgM de cabra Fab'2 (Jackson Immuno-research) a 10 mg/ml foram adicionados a cada poço.

- 5 Depois de 5 minutos, a ativação das células foi interrompida com 4% de paraformaldeído (10 minutos à temperatura ambiente).

As PBMC fixas foram então tratadas por 20 minutos com 0,15% de Triton, lavadas duas vezes com PBS e permeabilizadas com 50% de metanol por 15 minutos.

10 COLORAÇÃO DA SUPERFÍCIE:

PBMC foram lavadas duas vezes com PBS, ressuspendidas em: PBS-4% de FCS e incubadas com anti-P-Akt (diluição 1/100) por uma hora à temperatura ambiente.

- 15 Depois de uma lavagem, as PBMC foram ainda coradas por 30 minutos com uma mistura de anti -CD19-PE (BD Biosciences), anti-IgM-FITC (BD Biosciences) e IgG-Alexa 647 antiovelho de cabra (sonda molecular).

ANÁLISE POR CITOMETRIA DE FLUXO

- 20 Depois de lavagem, as PBMC (células mononucleares de sangue periférico) foram analisados em um instrumento FACSCalibur (BD Biosciences) equipado com um laser hélio-neon 633, ou armazenadas a 4°C para análise posterior, 510³ eventos de células B foram reunidos por amostra na região positiva CD19.

- 25 Para análise, foi aplicado um limiar no histograma P-Akt de CD19+ IgM+ leucócitos a partir das amostras não estimuladas e a percentagem de células acima deste limiar foi determinada para cada amostra.

RESULTADOS: INIBIÇÃO DA FOSFORILAÇÃO DE AKT INDUZIDA POR IGM.

- 30 Exemplos de atividades inibitórias para os compostos da invenção estão mostrados na Tabela III abaixo.

TABELA III

Exemplo n°	IC50 mM
150	0,007
39	0,011
131	0,013
138	0,016
65	0,021
20	0,024
15	0,026
111	0,026
139	0,027
13	0,03
14	0,034
137	0,04
38	0,04
130	0,06
42	0,11
110	0,14
101	0,15
129	0,29
136	0,37

EXEMPLO D: ANAFILAXIA AUTÔNOMO (PCA).PROTOCOLO:

- Camundongos fêmeas Balb/c (Elevage Janvier) (8 semanas de idade) foram injetadas intradermicamente com anti-DNP IgE (50 ng in 20 µl, id, 2 sítios de injeção) nos dorsos raspados. Vinte e quatro horas depois elas receberam uma injeção intravenosa de DNP-albumina sérica humana (50 µg/camundongo e azul de Evans (25 mg/kg) por injeção retro-orbital. Trinta minutos depois, os animais foram sacrificados. A pele do dorso foi removida.
- 10 O corante extravasado (diâmetro de punção: 5 mm) foi extraído de 2 punções por 0,4 ml de formamida e foi quantificado por fluoroescência (E1: 585 nm, E2: 660 nm).

- Os inibidores são administrados por via oral a uma dose de 30 mg/kg 2 horas antes da aplicação de DNP-albumina sérica humana e azul
- 15 de Evans.

RESULTADOS:

Usando este protocolo, o Exemplo 65 apresenta 84% de inibição da permeabilidade vascular a 30 mg/kg.

EXEMPLO E: PREPARAÇÃO DE UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA

5 FORMULAÇÃO 1 – COMPRIMIDOS

Um composto de fórmula (I) é misturado como um pó seco com um aglutinante tipo gelatina seca em uma proporção em peso aproximada de 1:2. Uma pequena quantidade de estearato de magnésio é adicionada como lubrificante. A mistura é transformada em comprimidos de 240-270 mg
10 (80-90 mg de composto de pirazina ativo por comprimido) em uma prensa de fazer comprimidos.

FORMULAÇÃO 2 – CÁPSULAS

Um composto de fórmula (I) é misturado como um pó seco com um diluente tipo amido em uma proporção em peso aproximada de 1:1. A
15 mistura é introduzida em cápsulas de 250 mg (125 mg de composto de pirazina ativo por cápsula).

FORMULAÇÃO 3 – LÍQUIDO

Um composto de fórmula (I) (1250 mg), sacarose (1,75 g) e goma xantana (4 mg) são misturados, passados por um peneira US malha N°
20 10, e em seguida misturados com uma solução previamente preparada de celulose microcristalina e carboximetila celulose sódica (11:89, 50 mg) em água. Benzoato de sódio (10 mg), sabor, e cor são diluídos com água e adicionados com agitação. Água suficiente é então adicionada para produzir um volume total de 5 ml.

25 FORMULAÇÃO 4 – COMPRIMIDOS

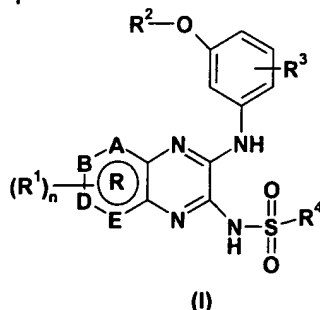
Um composto de fórmula (I) é misturado como um pó seco com um aglutinante tipo gelatina seca em uma proporção em peso aproximada de 1:2. Uma pequena quantidade de estearato de magnésio é adicionada como lubrificante. A mistura é transformada em comprimidos 450-900 mg
30 (150-300 mg de composto de pirazina ativo) em uma prensa de fazer comprimidos.

FORMULAÇÃO 5 – INJEÇÃO

Um composto de fórmula (I) é dissolvido em um meio aquoso injetável de solução salina estéril tamponada até uma concentração de aproximadamente 5 mg/ml.

REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de pirazina de acordo com a fórmula (I),



em que:

A, B, D e E são independentemente selecionados de C e N, de modo que o anel R é um anel aromático;

R¹ é selecionado de H; halogênio, nitro, C₁-C₆-alquila, C₂-C₆-alquenila e C₂-C₆-alquinila;

R² é selecionado de H, C₁-C₆-alquila, C₂-C₆-alquenila e C₂-C₆-alquinila;

R³ é selecionado de H, halo, C₁-C₆-alquila, C₂-C₆-alquenila, C₂-C₆-alquinila, alcóxi e arila, heteroarila;

R⁴ é selecionado de C₁-C₆-alquila, C₂-C₆-alquenila, C₂-C₆-alquinila, arila, heteroarila, C₃-C₈ cicloalquila, heterocicloalquila, arila C₁-C₆-alquila, heteroarila C₁-C₆-alquila, C₃-C₈ cicloalquila C₁-C₆-alquila, heterocicloalquila C₁-C₆-alquila, arila C₂-C₆-alquenila e heteroarila C₂-C₆-alquenila;

n é um número inteiro selecionado de 0, 1, 2, 3 e 4;

assim como seus isômeros geométricos, suas formas opticamente ativas como enantiômeros, diastereômeros, tautômeros, formas de racemato, assim como sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos para uso como medicamento.

2. Derivado de pirazina de acordo com a fórmula (I),

A, B, D e E são independentemente selecionados de C e N, de modo que o anel R é um anel aromático estável:

R^2 é selecionado de H, C₁-C₆-alquila, C₂-C₆-alquenila e C₂-C₆-

10 R^4 é selecionado de C_1 - C_6 -alquila, C_2 - C_6 -alquenila, C_2 - C_6 -alquinila, arila, heteroarila, C_3 - C_8 cicloalquila, heterocicloalquila, arila C_1 - C_6 -alquila, heteroarila C_1 - C_6 -alquila, C_3 - C_8 cicloalquila C_1 - C_6 -alquila, heterocicloalquila C_1 - C_6 -alquila, arila C_2 - C_6 -alquenila e heteroarila C_2 - C_6 -alquenila;

15 com a primeira condição de que quando R⁴ for tiofenila, ele não
seja selecionado do grupo que consiste em: tiofenila não-substituída, cloro-
5- tiofenila não-substituída e bromo-5- tiofenila não-substituída;

com a condição final de que em que R^4 for uma 1,4-benzodioxina ele seja uma benzodioxina substituída;

assim como seus isômeros geométricos, suas formas opticamente ativas como enantiômeros, diastereômeros, tautômeros, formas de racemato, assim como sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

3. Derivado de pirazina de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que, R¹ é
5 selecionado de H e halogênio.

4. Derivado de pirazina de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que R² é metila.

5. Derivado de pirazina de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que R³ é selecionado de H e alcóxi.

10 6. Derivado de pirazina de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 em que R³ é selecionado de halo, arila e heteroarila opcionalmente substituída.

7. Derivado de pirazina de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que R⁴ é selecionado de C₁-C₆-alquila, C₂-C₆-alquenila, C₂-C₆-alquinila, arila C₁-C₆-alquila e heteroarila C₁-C₆-alquila.
15

8. Derivado de pirazina de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 em que R⁴ é selecionado de arila e heteroarila.

9. Derivado de pirazina de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que A, B, D e E são C.

20 10. Derivado de pirazina de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 em que A é N; B, D e E são C.

11. Derivado de pirazina de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 em que A, B e E são C; D é N.

12. Derivado de pirazina de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que R¹ é selecionado de H e halogênio; R² é metila; R³ é selecionado de H e alcóxi; R, n, R⁴, A, B, D e E são como definidos nas reivindicações precedentes.
25

13. Derivado de pirazina de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que R¹ é selecionado de H e halogênio; R² é metila; R³ é selecionado de H e alcóxi; A, B, D e E são C; R, n e R⁴ são como definidos nas reivindicações precedentes.
30

14. Derivado de pirazina de acordo com qualquer uma das rei-

vindicações precedentes, em que R^1 é H; n é 3; R^2 é metila; R^3 é selecionado de H e alcóxi; A, B, D e E são independentemente selecionados de C e N, de modo que o anel R é piridinial opcionalmente substituída; R^4 e são como definidos nas reivindicações precedentes.

- 5 15. Derivado de pirazina de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, selecionado do seguinte grupo:

4-ciano-N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila} benzenossulfonamida;

10 N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzenossulfonamida;

ácido 3-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]benzoico;

N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;

15 N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-metilbenzeno sulfonamida;

N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-metilbenzeno sulfonamida;

20 N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-metilbenzeno sulfonamida;

N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-metilbenzeno sulfonamida;

5-bromo-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}tiofeno-2-sulfonamida;

25 N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-1-piridin-3-ilmetanossulfonamida;

3-{4-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]fenila}propanoato de metila;

30 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]benzoato de metila ;

N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-fluorobenzeno sulfonamida;

- N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-(metilsulfonila) benzeno sulfonamida;
- N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-sulfonamida;
- 5 N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-(pirrolidin-1-ila sulfonila) benzenossulfonamida;
- N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-(metilsulfonila) benzeno sulfonamida;
- 10 N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-(metilsulfonila) benzeno sulfonamida;
- N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-(metilsulfonila) benzeno sulfonamida;
- 2-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
- 15 2-ciano-N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
- 2-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
- N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}piridina-3-
- 20 sulfonamida;
- N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
- N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-fluoroobenzene sulfonamida;
- 25 N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]pirido[2,3-b]pirazin-2-ila}benzeno sulfonamida;
- N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-fluoroobenzene sulfonamida;
- 4-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno
- 30 sulfonamida;
- N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzenossulfonamida;

- N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}metanossulfonamida;
- N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}tiofeno-3-sulfonamida;
- 5 N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}metanossulfonamida;
- ácido 3-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sul-fonila]benzoico;
- 4-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sul-
- 10 fonila] benzoato de metila;
- Metila 3-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sul-fonila] tiofeno-2-carboxilato;
- 5-cloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida;
- 15 4-cloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
- ácido 3-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sul-fonila] tiofeno-2-carboxílico;
- ácido 3-{4-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-
- 20 ila)amino)sulfonila] fenila} propanoico;
- N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-sulfonamida;
- N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-2,1,3-benzothiadiazol-4-sulfonamida;
- 25 4-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
- N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-sulfonamida;
- 4-bromo-N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-
- 30 ila}benzeno sulfonamida;
- N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]pirido[2,3-b]pirazin-2-ila}benzeno sulfonamida;

- 4-bromo-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
- 4-acetil-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
- 5 N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}propano-1-sulfonamida;
- N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}tiofeno-3-sulfonamida;
- 4-acetil-N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
- 10 N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-1,2-dimetil-1H-imidazol-5-sulfonamida;
- N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonamida;
- 15 3-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
- 3-ciano-N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
- N-{3-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]fenila} acetamida;
- 20 N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}propano-1-sulfonamida;
- N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-(trifluorometila) benzeno sulfonamida;
- 25 ácido 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]butanoico;
- 3-cloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
- N-{6-cloro-3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
- 30 N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-1-piridin-2-ilmetanossulfonamida;

- N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-metoxibenzeno sulfonamida;
- N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]pirido[2,3-b]pirazin-2-ila}etanossulfonamida;
- 5 N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-metoxibenzeno sulfonamida;
- N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-1-piridin-2-ilmetanossulfonamida;
- N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-1-piridin-3-ilmetanossulfonamida;
- 10 Metila 3-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila] tiofeno-2-carboxilato;
- N-{2-[(2,5-dimetoxifenila)amino]pirido[3,4-b]pirazin-3-ila}benzeno sulfonamida;
- 15 N-{3-[(3-metoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzenossulfonamida;
- N-{3-[(3-metoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzenossulfonamida;
- 4-cloro-N-{3-[(3-metoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzenossulfonamida;
- 20 N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-metoxibenzeno sulfonamida;
- ácido 4-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sul-fonila]butanoico;
- 25 N-{3-[(3-metoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}metanossulfonamida;
- N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-iodobenzeno sulfonamida;
- 4-bromo-N-{3-[(3-metoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
- 30 ácido 4-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sul-fonila]benzoico;

- 4-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sul-
fonila] butanoato de metila;
ácido 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-
ila)amino)sul-fonila]benzoico;
- 5 N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-2-
fluoroobenzeno sulfonamida;
N-(3-{[5-metóxi-2-(1H-pirrol-1-ila)fenila]amino}quinoxalin-2-
ila)benzeno sulfonamida;
3-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sul-
10 fonila] benzoato de metila;
N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-6-morfolin-4-ila
piridina-3-sulfonamida;
4-metóxi-N-{3-[(3-metoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno
sulfonamida;
- 15 3-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sul-
fonila] benzoato de metila;
ácido 3-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-
ila)amino)sul-fonila]tiofeno-2-carboxílico;
- N-{3-[(2-cloro-5-metoxifenila)amino]quinoxalin-2-
20 ila}benzenossulfonamida;
N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-2-(metilsulfonila)
benzeno sulfonamida;
N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-2-
fluoroobenzeno sulfonamida;
- 25 4,5-dicloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-
ila}tiofeno-2-sulfonamida;
N-{3-[(5-metóxi-2-metilfenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sul-
fonamida;
N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-
30 fluoroobenzeno sulfonamida;
N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-2-(metilsulfonila)
benzenossulfonamida;

N-{3-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilmetila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida; N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]-6-nitroquinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;

5 N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-(pirrolidin-1-ilsulfonila) benzeno sulfonamida;

4-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino) sulfonila] butanoato de metila;

5-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]-4-metiltiofeno -2-carboxilato de metila;

10 5-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metila;

5-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metila;

15 N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}tiofeno-2-sulfonamida;

2-cloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-fluoroobenzene sulfonamida;

2-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-fluoroobenzene sulfonamida;

20 N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}piridina-3-sulfonamida;

3-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-fluoroobenzene sulfonamida;

25 3-ciano-N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-fluoroobenzene sulfonamida;

6-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}piridina-3-sulfonamida;

N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-6-(dimetilamino)piridina-3-sulfonamida;

30 N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-6-[(3-metoxipropila)amino] piridina-3-sulfonamida;

N-{3-[(5-metóxi-2-metilfenila)amino]quinoxalin-2-ila}piridina-3-

sulfonamida;

N-{3-[(2-cloro-5-metoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-ciano

benzeno sulfonamida;

N-{3-[(2-cloro-5-metoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}piridina-3-

5 sulfonamida;

N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-6-

metoxipiridina-3-sulfonamida;

N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-6-oxo-1,6-

dihidropiridina-3-sulfonamida;

10 N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-6-metilpiridina-3-sulfonamida;

N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-flúor-2-

metilbenzeno sulfonamida;

N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-6-metilpiridina-

15 3-sulfonamida;

4-ciano-N-{3-[(5-metóxi-2-metilfenila)amino]quinoxalin-2-ila}

benzeno sulfonamida;

N-{3-[(5-metóxi-2-metilfenila)amino]quinoxalin-2-ila}-6-

metilpiridina-3-sulfonamida;

20 N-{3-[(2-cloro-5-metoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-6-metilpiridina-3-sulfonamida;

5-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino) sulfonila] piridina-2-carboxilato de metila;

N-{3-[(2-bromo-5-metoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-1-metil-

25 1H-imidazol-4-sulfonamida;

N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-(morfolin-4-ilcarbonila) benzenossulfonamida;

ácido 5-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]-4-metilatiofeno-2-carboxílico;

30 ácido 5-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]-4-metilatiofeno-2-carboxílico;

ácido 5-[(3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-

- ila)amino)sulfonila]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
 ácido 5-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
 ácido 5-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]piridina-2-carboxílico;
- 5 N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-(morfolin-4-ilmetila) benzeno sulfonamida;
 N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-[(4-metilpiperazin-1-ila) metila]benzenossulfonamida;
- 10 4-(aminometila)-N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila} benzeno sulfonamida;
 N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-(hidroximetila) benzenossulfonamida;
 3-(aminometila)-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila} benzenossulfonamida;
- 15 N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-(hidroximetila) benzenossulfonamida;
 N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-6-(hidroximetila)piridina-3-sulfonamida;
- 20 N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-(morfolin-4-ilmetila) benzenossulfonamida;
 N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-[(4-metilpiperazin-1-ila)metila]benzenossulfonamida;
 N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-[(dimetilamino)metila] benzenossulfonamida;
- 25 N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-[(dimetilamino)metila] benzenossulfonamida;
 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]benzamida;
- 30 4-[(3-[(5-metóxi-2-metilfenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino) sulfonila] benzamida;
 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-

- ila)amino)sulfonila]-N-(3-metoxipropila)benzamida;
 4-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]-N-[3-(dimetilamino)propila]benzamida;
 3-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]-N-[3-(dimetilamino)propila]benzamida;
 5 5-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida;
 N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-3-[(4-metilpiperazin-1-ila)carbonila]benzenossulfonamida;
 10 N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-6-(morfolin-4-ilcarbonila) piridina-3-sulfonamida;
 N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]pirido[2,3-b]pirazin-2-ila}etano Sulfonamida;
 N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-6-[(4-metilpiperazin-1-ila)metila]piridina-3-sulfonamida;
 15 5-(aminometila)-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}tiofeno-2-sulfonamida.
16. Derivado de pirazina de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 14, selecionado do seguinte grupo:
- 20 4-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila} benzenossulfonamida;
 2-cloro-N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
 5-cloro-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida;
 25 N-{3-[(3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila)amino)sulfonila]fenila} acetamida;
 3-ciano-N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}benzeno sulfonamida;
 30 N-{3-[(2,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-(trifluorometila)benzeno sulfonamida;
 4-flúor-N-{3-[(3-metoxifenila)amino]quinoxalin-2-

ila}benzenossulfonamida; e

N-{3-[(3,5-dimetoxifenila)amino]quinoxalin-2-ila}-4-iodobenzeno sulfonamida.

17. Uso de um derivado de pirazina de acordo com as reivindicações 1 a 16 assim como de isômeros e misturas destes para a preparação de um medicamento para a profilaxia e/ou o tratamento de distúrbios autoimunes e/ou doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, infecções bacterianas ou virais, alergia, asma, pancreatite, falência múltipla dos órgãos, doenças renais, agregação plaquetária, câncer, transplante, motilidade de espermatozoides, deficiência de eritrócitos, rejeição de enxerto ou lesões pulmonares.

18. Uso de acordo com a reivindicação 17, em que as referidas doenças são selecionadas do grupo que inclui esclerose múltipla, psoríase, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, doença do intestino inflamado, inflamação pulmonar, trombose ou infecção/inflamação cerebral tal como meningite ou encefalite.

19. Uso de acordo com a reivindicação 17, em que as referidas doenças são selecionadas do grupo que inclui mal de Alzheimer, doença de Huntington, trauma do CNS, derrame ou condições isquêmicas.

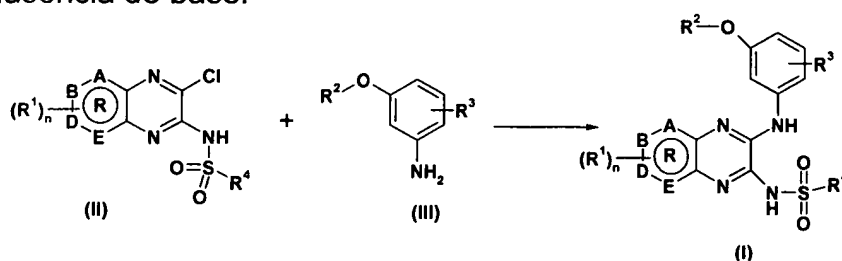
20. Uso de acordo com a reivindicação 17, em que as referidas doenças são selecionadas do grupo que inclui aterosclerose, hipertrofia cardíaca, disfunção miocítica cardíaca, hipertensão ou vasoconstrição.

21. Uso de acordo com a reivindicação 17, em que as referidas doenças são selecionadas do grupo que inclui doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose por choque anafilático, psoríase, doenças alérgias, asma, derrame ou condições isquêmicas, reperfusão por isquemia, agregação/ativação plaquetária, atrofia/hipertrofia do músculo esquelético, recrutamento de leucócitos em tecido canceroso, angiogênese, metástase invasiva, melanoma, sarcoma de Kaposi, infecções bacterianas e virais agudas e crônicas, sepsia, rejeição de enxerto, glomeruloesclerose, glomerulonefrite, fibrose renal progressiva, lesões endoteliais e epiteliais no pulmão ou inflamação das vias aéreas em geral.

22. Uso de uma pirazina como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 para a modulação, em particular para a inibição, da atividade da cinase PI3.

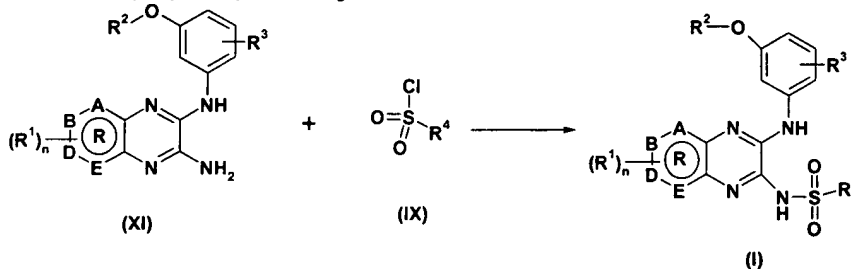
23. Composição farmacêutica contendo pelo menos um derivado de pirazina como definido em uma das reivindicações 1 a 16 e um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável do mesmo.

24. Processo para a preparação de um derivado de pirazina como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, compreendendo a etapa de reagir um composto de fórmula (II) com uma anilina de fórmula (III) na ausência de base:



em que n, A, B, D, E, R, R¹, R², R³, R⁴ são como definidos em qualquer uma das reivindicações precedentes.

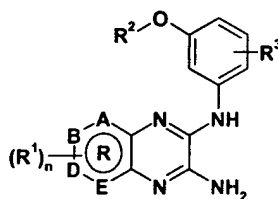
25. Processo para a preparação de um derivado de pirazina como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, compreendendo a etapa de reagir um amino derivado de fórmula (XI) e um cloreto de sulfonila de fórmula (IX) na presença de uma base:



em que n, A, B, D, E, R, R¹, R², R³, R⁴ são como definidos em qualquer uma das reivindicações precedentes.

26. Processo de acordo com a reivindicação 25, em que a base é piridina.

27. Composto de acordo com a fórmula (XI):



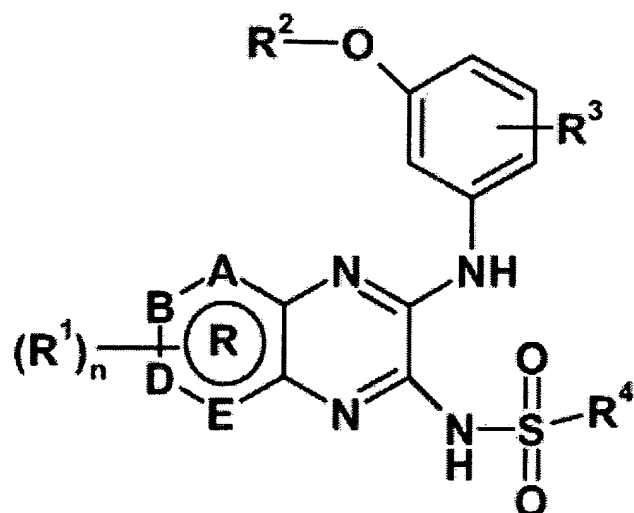
(XI)

em que n, A, B, D, E, R, R¹, R², R³ são como definidos em qualquer uma das reivindicações precedentes com a condição de que o composto de fórmula (XI) não seja N-(3-metoxifenila)-2,3-Quinoxalinadiamina (RN 165058-49-1) nem 3-[(3-amino-2-quinoxalinila)amino]- Fenol (165058-51-5).

5 28. Composto de acordo com a reivindicação 27 selecionado do seguinte grupo:

- 10 N-(2,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina;
 N-(5-metóxi-2-metil-fenila)quinoxalina-2,3-diamina;
 N-(5-metoxi2-pirrol-1-il-fenila)quinoxalina-2,3-diamina;
 N-(5-metóxi-2-cloro-fenila)quinoxalina-2,3-diamina;
 N-(3-metóxi-fenila)quinoxalina-2,3-diamina;
 N-(5-metóxi-2-bromo-fenila)quinoxalina-2,3-diamina;
 N-(3,5-dimetoxifenila)quinoxalina-2,3-diamina.

PI 0615233-3



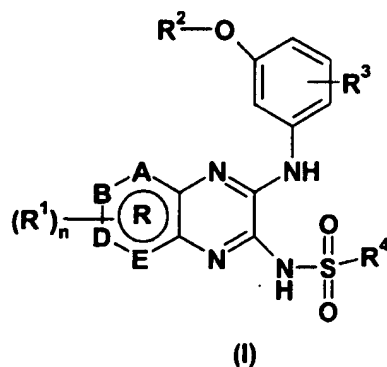
(I)

RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE PIRAZINA E USO DOS MESMOS COMO INIBIDORES PI3K".

A presente invenção refere-se a derivados de pirazina de fórmula

5. la (I)



em particular para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças autoimunes e/ou doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, infecções bacterianas ou virais, doenças renais, agregação plaquetária, câncer, transplante, rejeição de enxerto ou lesões pulmonares.