

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 686**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)
C07D 241/44 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2011** **PCT/EP2011/004746**
87 Fecha y número de publicación internacional: **26.04.2012** **WO12052102**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2011** **E 11761512 (0)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016** **EP 2630129**

54 Título: **Derivados de quinoxalina**

30 Prioridad:

20.10.2010 DE 102010048800

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
18.05.2017

73 Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es:

KLEIN, MARKUS;
EMDE, ULRICH;
BUCHSTALLER, HANS-PETER;
ESDAR, CHRISTINA y
POESCHKE, OLIVER

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 612 686 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinoxalina

Antecedentes de la invención

La invención se basó en el objetivo de encontrar compuestos nuevos con propiedades valiosas, en particular aquellos que pueden usarse para la producción de fármacos.

La presente invención se refiere a compuestos y da a conocer su uso para la modulación, en particular para la inhibición de la actividad o función de la familia de las fosfoinosítido-3'-OH-cinasas (a continuación PI3-cinasas), convenientemente PI3K α , PI3K δ , PI3K β y/o PI3K γ . La presente invención se refiere convenientemente a derivados de quinoxalina para su uso en el tratamiento de uno o varios estados patológicos, seleccionados de: trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, movilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplante, rechazo de injerto y lesiones pulmonares.

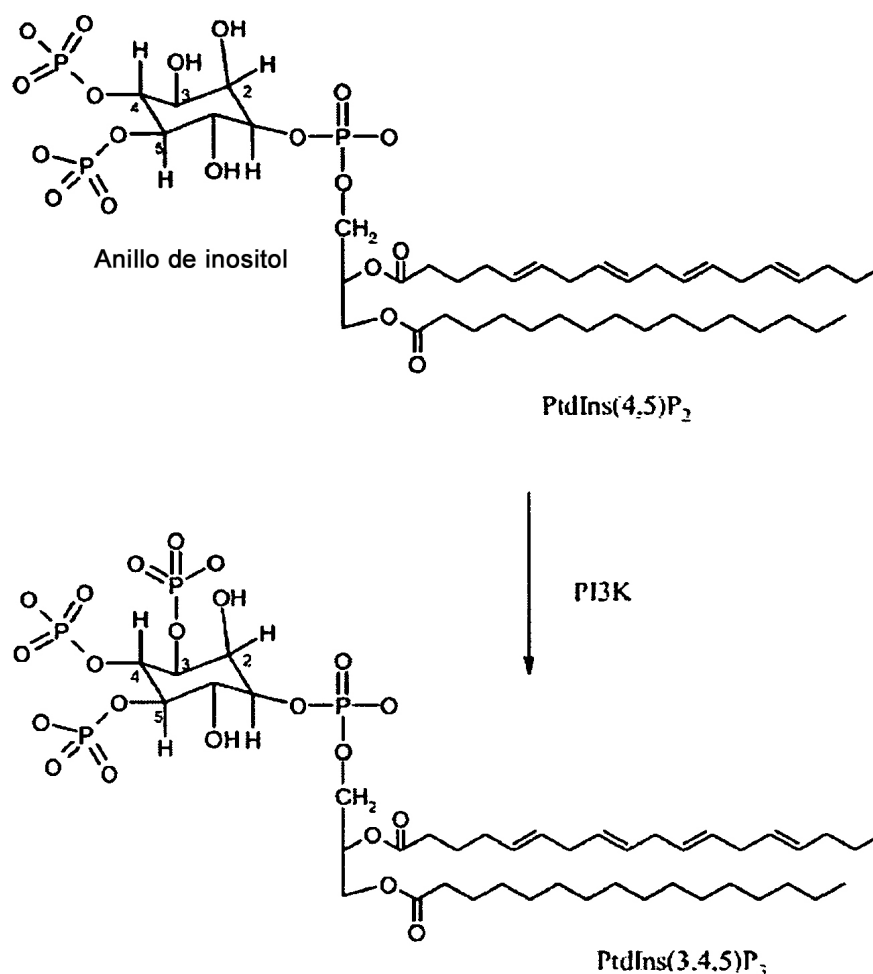
Las membranas celulares proporcionan un gran lugar de almacenamiento para sustancias mensajeras secundarias, que pueden utilizarse en una serie de rutas de transducción de señales. Con respecto a la función y regulación de enzimas efectoras en las rutas de señales fosfolipídicas, estas enzimas generan sustancias mensajeras secundarias de las reservas de fosfolípidos de membrana. Las PI3-cinasas de la clase I (por ejemplo PI3K α) son enzimas cinasa con especificidad doble, es decir, muestran tanto actividad lípido cinasa (fosforilación de fosfoinosítidos) como actividad proteína cinasa, de la que se mostró que puede fosforilar proteína como sustrato, incluyendo la autofosforilación como mecanismo regulador intramolecular. Estas enzimas de señalización fosfolipídica se activan a través de diversas señales extracelulares, como factores de crecimiento, mitógenos, integrinas (interacciones célula-célula), hormonas, citocinas, virus y neurotransmisores, tal como se describe en el esquema I a continuación, y también a través de la regulación intracelular a través de otras moléculas de señalización (*cross-talk*, en las que la señal original puede activar algunas rutas paralelas, que en una segunda etapa transmiten señales a las PI3K a través de acontecimientos de señalización intracelulares), como por ejemplo pequeñas GTPasas, cinasas o fosfatasa. La regulación intracelular también puede aparecer debido a una expresión aberrante o ausente de supresores de tumores u oncogenes celulares. Las rutas de señales de inositol-fosfolípido (fosfoinosítidos) intracelulares comienzan con la activación de moléculas de señalización (estímulos, ligandos extracelulares, dimerización de receptores, transactivación por un receptor heterólogo (por ejemplo tirosina cinasa receptora) y con el reclutamiento y la activación de PI3K, incluyendo la participación de receptor transmembrana unido a proteína G, que está integrado en la membrana plasmática.

La PI3K convierte el fosfolípido de membrana PI(4,5)P₂ en PI(3,4,5)P₃, que actúa como sustancia mensajera secundaria. PI y PI(4)P igualmente son sustratos de PI3K y pueden fosforilarse o convertirse en PI3P o PI(3,4)P₂. Además, estos fosfoinosítidos pueden convertirse a través de fosfatasa específicas de 5' y específicas de 3' en otros fosfoinosítidos, de modo que la actividad enzimática de PI3K lleva o bien directamente o bien indirectamente a la creación de dos subtipos de 3'-fosfoinosítido, que actúan como sustancias mensajeras secundarias en rutas de transducción de señales intracelulares (Trends Biochem. Sci. 22(7) p. 267-72 (1997) de Vanhaesebroeck *et al.*; Chem. Rev. 101(8) p. 2365-80 (2001) de Leslie *et al.* (2001); Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. 17p, 615-75 (2001) de Katso *et al.* y Cell. Mol. Life Sci. 59(5) p. 761-79 (2002) de Toker *et al.*). Múltiples isoformas de PI3K, que se categorizan a través de sus subunidades catalíticas, su regulación mediante subunidades reguladoras, patrones de expresión y funciones específicas de señal (p110 α , β , δ y γ) correspondientes, llevan a cabo esta reacción enzimática (Exp. Cell. Res. 25 (1) p. 239-54 (1999) de Vanhaesebroeck y Katso *et al.*, 2001, véase anteriormente).

Las isoformas p110 α y β estrechamente relacionadas se expresan de manera ubicua, mientras que δ y γ se expresan más específicamente en el sistema celular hematopoyético, en las células de músculo liso, miocitos y células endoteliales (Trends Biochem. Sci. 22(7) p. 267-72 (1997) de Vanhaesebroeck *et al.*). Su expresión también puede regularse de manera inducible según el tipo de tejido celular y los estímulos así como en función de la respectiva enfermedad. La inducibilidad de la expresión de proteínas comprende la síntesis de proteínas así como la estabilización de proteínas, que se regula en parte mediante la asociación con subunidades reguladoras.

Hasta ahora se han identificado ocho PI3K de mamífero, que se dividen basándose en la homología de secuencia, estructura, parejas de unión, modo de activación y preferencia de sustrato en 3 clases principales (I, II y III). Las PI3K de clase I pueden fosforilar *in vitro* fosfatidilinositol (PI), fosfatidilinositol-4-fosfato (PI4P) y fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PI(4,5)P₂), de modo que se obtiene fosfatidilinositol-3-fosfato (PI3P), fosfatidilinositol-3,4-bisfosfato (PI(3,4)P₂), o fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato (PI(3,4,5)P₃). Las PI3K de clase II fosforilan PI y fosfatidilinositol-4-fosfato. Las PI3K de clase III solo pueden fosforilar PI (Vanhaesebroeck *et al.*, 1997, véase anteriormente; Vanhaesebroeck *et al.*, 1999, véase anteriormente y Leslie *et al.*, 2001, véase anteriormente).

Esquema I: Conversión de PI(4,5)P₂ en PIP₃



Tal como se ilustra en el esquema I anterior, las fosfoinosítido-3-quinasas (PI3K) fosforilan el hidroxilo del tercer átomo de carbono en el anillo de inositol. La fosforilación de los fosfoinosítidos, que convierte PtdIns en 3,4,5-trifosfato (PtdIns(3,4,5)P₃), PtdIns(3,4)P₂ y PtdIns(3)P, da lugar a sustancias mensajeras secundarias para diversas rutas de transducción de señales, que son esenciales entre otras para la proliferación celular, diferenciación celular, crecimiento celular, tamaño celular, supervivencia celular, apoptosis, adhesión, movilidad celular, migración celular, quimiotaxis, invasión, reorganización de citoesqueleto, cambios de forma celular, transporte de vesículas y vía metabólica (Katso *et al.*, 2001, véase anteriormente y Mol. Med. Today 6(9) p. 347-57 (2000) de Stein). Los receptores unidos a proteína G transmiten la activación de fosfoinosítido-3'-OH-kinasa a través de pequeñas GTPasas, como Gβγ y Ras, y por consiguiente la señalización de PI3K desempeña un papel central en el desarrollo y la coordinación de la polaridad celular y de la organización dinámica del citoesqueleto, que proporcionan conjuntamente la fuente de impulso para el movimiento celular.

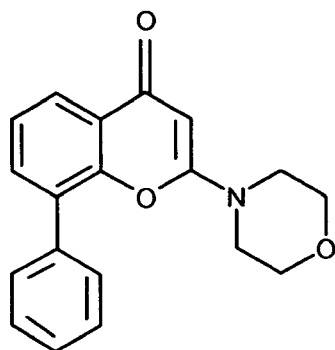
La quimiotaxis (movimiento dirigido de células en la dirección de un gradiente de concentración de sustancias atrayentes químicas, que también se denominan quimiocinas) también participa en muchas enfermedades importantes, como inflamación/autoinmunidad, neurodegeneración, angiogénesis, invasión/metástasis y cicatrización (Immunol. Today 21(6) p. 260-4 (2000) de Wyman *et al.*; Science 287(5455) p. 1049-53 (2000) de Hirsch *et al.*; FASEB J. 15(11) p. 2019-21 (2001) de Hirsch *et al.* y Nat. Immunol. 2(2) p. 108-15 (2001) de Gerard *et al.*).

Los avances con enfoques genéticos y herramientas farmacológicas han permitido formarse una idea acerca de las rutas moleculares y de señales, que transmiten la quimiotaxis en respuesta a sensores unidos a proteína G activados por sustancias atrayentes químicas. La PI3-kinasa, que es responsable de la creación de estos productos de señalización fosforilados, se identificó originalmente como actividad, que está asociada con oncoproteínas virales y factor de crecimiento-tirosina cinasas, que fosforilan fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el 3'-hidroxilo del anillo de inositol (Panayotou *et al.*, Trends Cell Biol. 2 p. 358-60 (1992)). Sin embargo, ensayos bioquímicos más recientes han dado como resultado, que las PI3-quinasas de clase I (por ejemplo la isoforma PI3Kγ de clase IB) son enzimas cinasa con especificidad doble, lo que significa que presentan tanto actividad lípido cinasa como proteína cinasa, de la que se mostró que puede fosforilar otras proteínas como sustratos así como realizar autofosforilación como mecanismo regulador intramolecular.

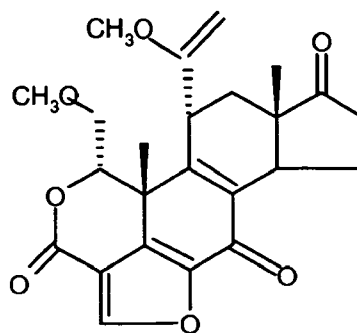
Por tanto, la activación de PI3-cinasa probablemente participa en diferentes respuestas celulares, incluyendo crecimiento celular, diferenciación y apoptosis (Parker *et al.*, Current Biology, 5 p. 577-99 (1995); Yao *et al.*, Science, 267 p. 2003-05 (1995)). Parece que las PI3-cinasas participan en una serie de aspectos en la activación de leucocitos. Según hallazgos, una actividad PI3-cinasa asociada a p85 está asociada físicamente con el dominio citoplásmico de CD28, que es una molécula coestimuladora importante para la activación de células T por antígeno (Pages *et al.*, Nature, 369 p. 327-29 (1994); Rudd, Immunity 4 p. 527-34 (1996)). La activación de células T por CD28 disminuye el umbral para la activación por antígeno y aumenta la magnitud y la duración de la reacción proliferativa. Estos efectos van acompañados de un aumento de la transcripción de una serie de genes, como entre otros interleucina-2 (IL2), un factor de crecimiento de células T importante (Fraser *et al.*, Science 251 p. 313-16 (1991)). Si CD28 se muta de tal manera que ya no puede interactuar con PI3-cinasa, fracasa la iniciación de la producción de IL-2, lo que sugiere un papel decisivo de PI3-cinasa en la activación de células T. PI3K γ se identificó como intermediario de la regulación dependiente de G- β - γ de la actividad JNK, y G- β - γ son subunidades para proteínas G heterotriméricas (Lopez-Illasaca *et al.*, J. Biol. Chem. 273(5) p. 2505-8 (1998)). Los procesos celulares, en los que las PI3K desempeñan un papel esencial, comprenden la supresión de la apoptosis, reorganización del esqueleto de actina, crecimiento de miocitos cardíacos, estimulación de la síntesis de glucógeno por insulina, cebado de neutrófilos mediado por TNF α y creación de superóxido y la migración de leucocitos y adhesión a células endoteliales.

Se describió por Laffargue *et al.*, Immunity 16(3) p. 441-51 (2002), que PI3K γ transmite señales de inflamación a través de diversos receptores unidos a G(i), y que es decisiva para la función de mastocitos, estímulos en relación con leucocitos, así como inmunología, incluyendo citocinas, quimiocinas, adenosinas, anticuerpos, integrinas, factores de agregación, factores de crecimiento, virus u hormonas (J. Cell. Sci. 114(Pt 16) p. 2903-10 (2001) de Lawlor *et al.*; Laffargue *et al.*, 2002, véase anteriormente y Curr. Opin. Cell Biol. 14(2) p. 203-13 (2002) de Stephens *et al.*).

Los inhibidores específicos con respecto a miembros individuales de una familia de enzimas proporcionan herramientas de valor incalculable para descifrar las funciones de cada enzima. En gran medida se usaron dos compuestos, LY294002 y wortmanina (véase a continuación), como inhibidores de PI3-cinasa. Estos compuestos son inhibidores no específicos de PI3K, dado que no distinguen entre los cuatro miembros de las PI3-cinasas de clase I. Los valores de CI_{50} de wortmanina con respecto a cada una de las diferentes PI3-cinasas de clase I se encuentran por ejemplo en el intervalo de 1 a 10 nM. De manera correspondiente, los valores de CI_{50} para LY294002 con respecto a cada una de estas PI3-cinasas son de aproximadamente 15 a 20 μ M (Fruman *et al.*, Ann. Rev. Biochem., 67, p. 481-507 (1998)), además tiene valores de CI_{50} de 5 - 10 μ M con respecto a CK2-proteína cinasa y una actividad ligeramente inhibidora con respecto a fosfolipasas. La wortmanina es un metabolito de hongos, que inhibe de manera irreversible la actividad PI3K a través de enlace covalente al dominio catalítico de esta enzima. La inhibición de la actividad PI3K por wortmanina elimina la respuesta celular posterior al factor extracelular. Los neutrófilos reaccionan por ejemplo a la quimiocina fMet-Leu-Phe (fMLP) mediante la estimulación de PI3K y síntesis de PtdIns (3, 4, 5)P $_3$. Esta síntesis se correlaciona con la activación del estallido respiratorio, que participa en la destrucción de los neutrófilos de microorganismos invasores. El tratamiento de los neutrófilos con wortmanina impide la reacción de estallido respiratorio inducida por fMLP (Thelen *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, p. 4960-64 (1994)). Realmente, estos experimentos con wortmanina, así como otra prueba experimental, muestran que la actividad PI3K en células de la línea hematopoyética, en particular neutrófilos, monocitos y otros tipos de leucocitos, participa en muchas de las reacciones inmunitarias no de memoria, que van acompañadas de inflamación aguda y crónica.



LY294002



Wortmanina

Basándose en ensayos con wortmanina existe una prueba de que la función PI3-cinasa también es necesaria para algunos aspectos de la señalización de leucocitos mediante receptores unidos a proteína G (Thelen *et al.*, 1994, véase anteriormente). Aparte de eso, se mostró que wortmanina y LY294002 bloquean la migración de neutrófilos y la liberación de superóxido. Los derivados de benzofurano que inhiben carboxigenasa se dan a conocer por John M. Janusz *et al.*, en J. Med. Chem. 1998; vol. 41, n.º 18.

Entre tanto, se entiende bien que la desregulación de oncogenes y genes supresores de tumores contribuye a la formación de tumores malignos, por ejemplo a través del aumento de crecimiento celular y proliferación o una supervivencia celular aumentada. Ahora también se conoce que las rutas de señales, mediadas por la familia de PI3K, desempeñan un papel central en una serie de procesos celulares, como entre otros en la proliferación y la supervivencia, y la desregulación de estas rutas es un factor causal en un amplio espectro de enfermedades cancerosas en el ser humano y otras enfermedades (Katso *et al.*, Annual Rev. Cell Dev. Biol, 2001, 17: 615-617 y Foster *et al.*, J. Cell Science. 2003, U6: 3037-3040).

PI3K de clase I es un heterodímero, que está compuesto por una subunidad p110 catalítica y una subunidad reguladora, y la familia se divide adicionalmente basándose en las parejas reguladoras y los mecanismos de regulación en enzimas de clase Ia y clase Ib. Las enzimas de clase Ia están compuestas por tres subunidades catalíticas diferentes (p110 α , p110 β y p110 δ), que dimerizan con cinco subunidades reguladoras diferentes (p85 α , p55 α , p50 α , p85 β y p55 γ), en las que pueden interaccionar todas las subunidades catalíticas con todas las subunidades reguladoras, de modo que se obtienen diversos heterodímeros. Las PI3K de clase Ia se activan en general en respuesta a la estimulación de tirosina cinasas receptoras por factor de crecimiento a través de la interacción de la subunidad reguladora con dominios SH2 con restos fosfotirosina específicos del receptor activado o proteínas adaptadoras, como IRS-1. Pequeñas GTPasas (por ejemplo ras) igualmente participan en la activación de PI3K junto con la activación de tirosina cinasa receptora. Tanto p110 α como p110 β participan de manera constitutiva en todos los tipos celulares, mientras que la expresión de p110 δ se limita más a poblaciones de leucocitos y algunas células epiteliales. Por el contrario, la única enzima de clase Ib está compuesta por una subunidad p110 γ catalítica, que interacciona con una subunidad p101 reguladora. Aparte de eso, la enzima de clase Ib se activa mediante sistemas de receptor unido a proteína G (GPCR), y parece que su expresión se limita a leucocitos.

Entre tanto, una prueba evidente muestra que las enzimas PI3K de clase Ia contribuyen a la tumorigénesis en un gran número de enfermedades cancerosas humanas, concretamente o bien directamente o bien indirectamente (Vivanco and Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501). Por ejemplo, la subunidad p110 α está amplificada en algunos tumores, como por ejemplo en tumores de ovario (Shayesteh, *et al.*, Nature Genetics, 1999, 21: 99-102) y cérvix (Ma *et al.*, Oncogene, 2000, 19: 2739-2744). Últimamente se han relacionado mutaciones activadoras en p110 α (gen PIK3CA) con otros tumores diferentes, como por ejemplo tumores de colon y mama y pulmón (Samuels, *et al.*, Science, 2004, 304, 554). Igualmente se identificaron las mutaciones relacionadas con tumores en p85 α en enfermedades cancerosas, como cáncer de ovario y colon (Philp *et al.*, Cancer Research, 2001, 61, 7426-7429). Aparte de efectos directos, la activación de PI3K de clase I participa probablemente en acontecimientos tumorigénicos, que se producen aguas arriba de rutas de señales, por ejemplo por medio de activación dependiente de ligandos o independiente de ligandos de tirosina cinasas receptoras, sistemas de GPCR o integrinas (Vara *et al.*, Cancer Treatment Reviews, 2004, 30, 193-204). Ejemplos de tales rutas de señales que se encuentran aguas arriba comprenden la sobreexpresión de la tirosina cinasa receptora Erb2 en una serie de tumores, que llevan a la activación de rutas mediadas por PI3K (Harari *et al.*, Oncogene, 2000, Jj), 6102-6114) y la sobreexpresión del oncogén Ras (Kauffmann-Zeh *et al.*, Nature, 1997, 385, 544-548). Además, las PI3K de clase Ia pueden contribuir indirectamente a la tumorigénesis, que se produce mediante diversos acontecimientos de señalización que se encuentran aguas abajo. La pérdida de función de la fosfatasa supresora de tumores PTEN, que cataliza la conversión de PI(3,4,5) P_3 de vuelta a PI(4,5) P_2 , está asociada por ejemplo con una amplia gama de tumores a través de la desregulación de la producción de PI(3,4,5) P_3 mediada por PI3K (Simpson and Parsons, Exp. Cell Res., 2001, 264, 29-41). Además el aumento de los efectos de otros acontecimientos de señalización mediados por PI3K contribuye probablemente a una serie de enfermedades cancerosas, por ejemplo mediante la activación de AKT (Nicholson y Andeson, Cellular Signaling, 2002, 14, 381-395).

Aparte de un papel en la mediación de la señalización de proliferación y supervivencia en células tumorales, existe una buena prueba de que las enzimas PI3K de clase I también contribuyen a la tumorigénesis, concretamente a través de su función en células estromales asociadas a tumores. Tal como se sabe, la señalización de PI3K desempeña un papel importante en la mediación de acontecimientos angiogénicos en células endoteliales en respuesta a factores proangiogénicos como VEGF (Abid *et al.*, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004, 24, 294-300). Dado que las enzimas PI3K de clase I también contribuyen a la movilidad y migración (Sawyer, Expert Opinion investing. Drugs, 2004, 13, 1-19), se supone que los inhibidores de PI3K proporcionan una utilidad terapéutica a través de la inhibición de invasión de células tumorales y metástasis.

Por tanto es deseable la síntesis de pequeños compuestos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señales de las PI3-cinasas, y constituye un objetivo de la presente invención.

Se encontró que los compuestos según la invención y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas con una buena tolerancia. Se encontró que los compuestos según la invención son inhibidores de las fosfoinosítido-3-cinasas (PI3K). Si la enzima fosfoinosítido-3-cinasa-(PI3K) se inhibe por un compuesto según la invención, PI3K no puede desempeñar sus efectos enzimáticos, biológicos y/o farmacológicos. Por tanto los compuestos según la invención son adecuados para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico,

enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, movilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplante, rechazo de injerto y lesiones pulmonares.

Los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 son adecuados en particular como fármaco para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, movilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplante, rechazo de injerto y lesiones pulmonares. Según una forma de realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 son inhibidores de una o varias fosfoinosítido-3-cinasas (PI3K), convenientemente fosfoinosítido-3-cinasa γ (PI3K γ), fosfoinosítido-3-cinasa α (PI3K α), fosfoinosítido-3-cinasa β (PI3K β) y/o fosfoinosítido-3-cinasa δ (PI3K δ).

Los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 son adecuados para la modulación, en particular para la inhibición de la actividad de fosfoinosítido-3-cinasas (PI3K), convenientemente fosfoinosítido-3-cinasa (PI3K α). Por tanto, los compuestos según la invención también son adecuados para el tratamiento de alteraciones mediadas por PI3K. El tratamiento incluye la modulación, en particular la inhibición o la regulación por disminución, de fosfoinosítido-3-cinasas.

Preferiblemente los compuestos según la invención se usan para la producción de un fármaco para el tratamiento de una alteración, que se selecciona de esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, pulmonía, trombosis o infección o inflamación cerebral, como meningitis o encefalitis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo del SNC, accidente cerebrovascular, o afecciones isquémicas, enfermedades cardiovasculares, como aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, disfunción de los miocitos cardíacos, vasoconstricción o tensión arterial elevada.

Preferiblemente los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 son adecuados para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias o enfermedades inflamatorias, como esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, pulmonía, trombosis o infección o inflamación cerebral, como meningitis o encefalitis.

Preferiblemente los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 son adecuados para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como entre otras esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo del SNC, accidente cerebrovascular o afecciones isquémicas.

Preferiblemente los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 son adecuados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, disfunción de los miocitos cardíacos, vasoconstricción o tensión arterial elevada.

Preferiblemente los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 son adecuados para el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis tras un choque anafiláctico, psoriasis, enfermedades alérgicas, asma, accidente cerebrovascular, afecciones isquémicas, isquemia-reperfusión, activación o agregación plaquetaria, hipertrofia o atrofia de músculos esqueléticos, reclutamiento de leucocitos en tejido canceroso, angiogénesis, metástasis de invasión, en particular melanoma, sarcoma de Kaposi, infecciones víricas y bacterianas agudas y crónicas, septicemia, rechazo de trasplante, rechazo de injerto, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, fibrosis renal progresiva, lesiones epiteliales y endoteliales en el pulmón e inflamación de las vías respiratorias en el pulmón.

Dado que los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención son activos como inhibidores de PI3-cinasa, en particular los compuestos que inhiben PI3K α o bien de manera selectiva o bien junto con uno o varios de PI3K δ , PI3K β y/o PI3K γ , presentan una utilidad terapéutica en el tratamiento de cáncer.

La invención se refiere preferiblemente a compuestos para su uso en el tratamiento de cáncer en un mamífero, incluyendo ser humano, en el que el cáncer se selecciona de: cerebral (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, de colon, de cabeza y cuello, de riñón, de pulmón, de hígado, melanoma, de ovario, de páncreas, de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de huesos y de tiroides.

La invención se refiere preferiblemente a compuestos para su uso en el tratamiento de cáncer en un mamífero, incluyendo ser humano, en el que el cáncer se selecciona de: leucemia de células T linfoblástica, leucemia mielogénica crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielogénica aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia de células T linfoblástica aguda, plasmacitoma, leucemia de células grandes inmunoblástica, leucemia de células satélite, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y leucemia eritroide.

La invención se refiere preferiblemente a compuestos para su uso en el tratamiento de cáncer en un mamífero, incluyendo ser humano, en el que el cáncer se selecciona de linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células T linfoblástico, linfoma de Burkitt y linfoma folicular.

- 5 La invención preferiblemente da a conocer un procedimiento para el tratamiento de cáncer en un mamífero, incluyendo ser humano, en el que el cáncer se selecciona de: neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de pulmón, cáncer vulvar, cáncer de cérvix, cáncer de endometrio, cáncer renal, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de glándulas salivales, cáncer hepatocelular, cáncer intestinal, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca, GIST (tumor del estroma gastrointestinal) y cáncer de testículos.

- 10 Además, los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 pueden usarse para proporcionar en determinadas quimioterapias contra el cáncer existentes efectos aditivos o sinérgicos, y/o pueden usarse para restablecer la eficacia de determinadas irradiaciones y quimioterapias contra el cáncer existentes. Además, los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 pueden usarse para aislar y para estudiar la actividad o expresión de PI3-cinasa. Además, son adecuados en particular para el uso en procedimientos de diagnóstico para enfermedades en relación con actividad PI3-cinasa no regulada o alterada. Puede mostrarse que los compuestos según la invención presentan
15 una acción antiproliferativa *in vivo* en un modelo de tumor de xenoinjerto. Los compuestos según la invención se administran a un paciente con una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para inhibir el crecimiento tumoral, para reducir la inflamación asociada con una enfermedad linfoproliferativa, para inhibir el rechazo de injerto o daño neurológico debido a reparación tisular, etc. Los presentes compuestos son útiles para fines profilácticos o terapéuticos. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "tratar" se utiliza para hacer referencia tanto a
20 la prevención de enfermedades como al tratamiento de afecciones existentes. La prevención de la proliferación se consigue mediante la administración de los compuestos según la invención antes del desarrollo de la enfermedad evidente, por ejemplo para prevenir el crecimiento tumoral, prevenir el crecimiento metastásico, reducir las reestenosis asociadas con cirugía cardiovascular, etc. Como alternativa, los compuestos se utilizan para el tratamiento de enfermedades persistentes mediante la estabilización o mejora de los síntomas clínicos del paciente.

- 25 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, especialmente seres humanos; animales roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, ganado vacuno, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son de interés para los ensayos experimentales, poniendo a disposición un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

- 30 La susceptibilidad de una célula determinada con respecto al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse *in vitro* mediante pruebas. Normalmente se combina un cultivo de la célula con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente para posibilitar que los agentes activos induzcan muerte celular o inhiban la migración, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para las pruebas *in vitro* pueden usarse células cultivadas procedentes de una muestra de biopsia. Entonces se cuentan las células viables que quedan tras el tratamiento. La dosis varía en función del compuesto
35 específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Normalmente basta con una dosis terapéutica para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido objetivo, al tiempo que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa, por lo general, hasta que existe una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos aproximadamente el 50% de la carga celular y puede continuar hasta que ya no se compruebe esencialmente la presencia de ninguna célula no deseada en el organismo.

- 40 Para la identificación de una ruta de transmisión de señales y para comprobar las interacciones entre diferentes rutas de transmisión de señales, diferentes científicos desarrollaron modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo modelos de cultivos celulares (por ejemplo Khwaja *et al.*, EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo White *et al.*, Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para la determinación de determinadas etapas en la cascada de transmisión de señales pueden utilizarse compuestos que interaccionan entre sí para
45 modular la señal (por ejemplo Stephens *et al.*, Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos según la invención también pueden utilizarse como reactivos para someter a prueba las rutas de transmisión de señales dependientes de cinasa en animales y/o modelos de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

- 50 La medición de la actividad cinasa es una técnica muy conocida para el experto. En la bibliografía se describen sistemas de prueba genéricos para la determinación de la actividad cinasa con sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo Alessi *et al.*, FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína básica de la mielina (por ejemplo Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

- 55 Para la identificación de inhibidores de cinasa están a disposición diferentes sistemas de ensayo. En el ensayo de proximidad de centelleo (Sorg *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el ensayo Flashplate se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o péptido como sustrato con γ ATP. En caso de existir una unión inhibidora no puede comprobarse una señal radiactiva o puede comprobarse una señal radiactiva reducida. Además, como procedimientos de ensayo son útiles las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución en el tiempo homogénea (HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP) (Sills *et al.*, J. of

Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros procedimientos de ensayo ELISA no radiactivos utilizan fosfo-anticuerpos (fosfo-Ac) específicos. El fosfo-Ac se une sólo al sustrato fosforilado. Esta unión puede comprobarse con un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa mediante quimioluminiscencia (Ross *et al.*, 2002, Biochem. J.).

5 Estado de la técnica

Los derivados de pirazina y su uso como inhibidores de PI3K se dan a conocer en el documento WO 2007/023186 A1.

Las piridopirimidinas se describen en el documento WO 2009/039140 A1 como inhibidores de PI3-kinasa.

Otros derivados de quinoxalina se dan a conocer en el documento WO 2008/127594 como inhibidores de PI3K.

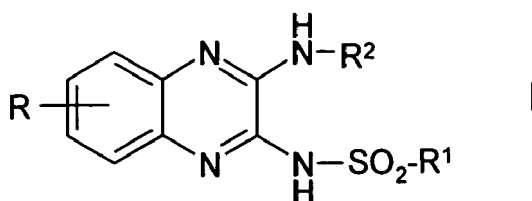
- 10 A su vez se describen otros derivados de quinoxalina para el tratamiento de cáncer, inflamaciones o enfermedades autoinmunitarias en el documento WO 2008/101979 A1. En comparación con otros derivados de quinoxalina, que se dan a conocer en el documento WO 2008/101979, los compuestos según la invención presentan propiedades inhibitoras mejoradas con respecto a PI3-kinasa (tabla 1).

Otros derivados de quinoxalina para combatir el cáncer se dan a conocer en el documento WO 2008/021389 A2.

- 15 Derivados de quinoxalina para combatir el cáncer adicionales se dan a conocer en el documento WO 2007/044729 A2.

Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos individuales según la reivindicación 1 comprendidos por la fórmula I



- 20 en la que

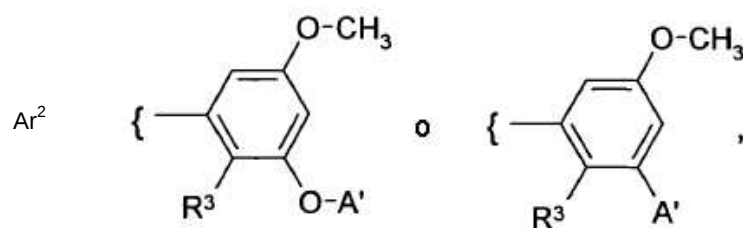
R significa H, Hal o A,

R¹ significa Het¹, Ar¹, A, (CH₂)ₙNH₂, (CH₂)ₙNHA, (CH₂)ₙNA₂, (CH₂)ₚCN o (CH₂)ₚSO₂A,

R² significa Ar² o Het²,

- 25 Het¹ significa un heterociclo aromático, insaturado o saturado con uno o dos núcleos con de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono, di o trisustituido con A, (CH₂)ₙNH₂, (CH₂)ₙNHA, (CH₂)ₙNA₂, CF₂NH₂, CF₂NHA, CF₂NA₂, (CH₂)ₙCONH₂, (CH₂)ₙCONHA, (CH₂)ₙCONA₂, CN, =O, Hal, (CH₂)ₙOH, (CH₂)ₙOA, COOH, COOA, O(CH₂)ₙOH, O(CH₂)ₙOA, O(CH₂)ₙNH₂, NH(CH₂)ₙNH₂, SO₂A y/o SO₂NH₂,

- 30 Ar¹ significa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono, di o trisustituido con CN, (CH₂)ₙCONH₂, (CH₂)ₙCONHA, (CH₂)ₙCONA₂, (CH₂)ₙOH, (CH₂)ₙOA, (CH₂)ₙNH₂, (CH₂)ₙNHA, (CH₂)ₙNA₂, NHCOOA, NHCOA, Hal, COOH, COOA, COHet³, A, NHSO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂ y/o SO₂A,



A' significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-4 átomos de C, en el que 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

Het² significa un heterociclo aromático o insaturado con uno o dos núcleos con de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que está sustituido con OCH₃ y además puede estar sustituido con R⁴,

5 R³ significa Hal, (CH₂)_nHet³, O(CH₂)_nHet³ o alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por OH, F, Cl y/o Br, y/o en el que uno, dos o tres grupos CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados por O, NH, NA', S, SO, SO₂ y/o grupos CH=CH,

10 R⁴ significa (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂ o alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por OH, F, Cl y/o Br, y/o en el que uno, dos o tres grupos CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados por O, NH, NA', S, SO, SO₂ y/o grupos CH=CH,

Het³ significa un heterociclo saturado de un núcleo con de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono, di o trisustituido con A, Hal y/o =O,

15 A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

o

alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

Hal significa F, Cl, Br o I,

p significa 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,

20 n significa 0, 1, 2, 3 ó 4,

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

El objeto de la solicitud se refiere a la definición de las reivindicaciones; toda divulgación que vaya más allá del alcance de las reivindicaciones sirve sólo para fines de información.

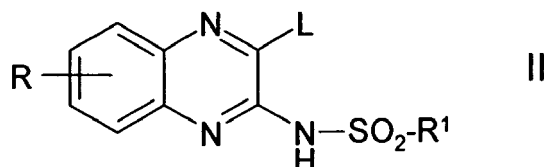
25 Por compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 se entienden también los hidratos y solvatos de estos compuestos. También son objeto de la invención las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden fijaciones de moléculas de disolvente inertes a los compuestos, que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Solvatos son por ejemplo mono o dihidratos o alcoholatos. Por derivados farmacéuticamente útiles se entienden por ejemplo las sales de los compuestos según la invención. Por derivados profármacos se entienden compuestos de fórmula I modificados con, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, que se desdoblan rápidamente en el organismo para dar los compuestos según la invención eficaces. A estos pertenecen también los derivados poliméricos biodegradables de los compuestos según la invención, tal como se describe por ejemplo en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

35 La expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano, que busca o pretende, por ejemplo, un investigador o médico. Además la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente, que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente: tratamiento curativo mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un

estado patológico, de una afección, de una alteración o de efectos secundarios o también la disminución en la progresión de una enfermedad, de una afección o de una alteración. La denominación "cantidad terapéuticamente eficaz" comprende también las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

5 También es objeto de la invención el uso de mezclas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000. De manera especialmente preferible se trata a este respecto de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

10 Son objeto de la invención los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y sus sales así como un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II



en la que

R y R¹ tienen los significados correspondientes a los de la reivindicación 1,

y L significa Cl, Br, I o un grupo OH modificado funcionalmente que puede reaccionar o libre,

15 con un compuesto de fórmula III

H₂N-R² III,

en la que

R² tiene el significado correspondiente al de la reivindicación 1,

y/o

20 se convierte una base o un ácido de fórmula I en una de sus sales.

Anteriormente y a continuación, los restos R, R¹ y R² tienen los significados indicados en la fórmula I, siempre que no se indique expresamente lo contrario.

Abreviaturas:

DCM = Diclorometano

DMA = Dimetilacetamida

DMF = Dimetilformamida

EE = Éster etílico del ácido acético

PE = Éter de petróleo

TA = Temperatura ambiente

TFA = Ácido trifluoroacético

25 A significa alquilo, no está ramificado (es lineal) o está ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A significa preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, más preferiblemente por ejemplo trifluorometilo.

A significa de manera muy especialmente preferible alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Alquilo cíclico (cicloalquilo) significa preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. A' significa alquilo, no está ramificado (es lineal) o está ramificado, y tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C.

5 R significa preferiblemente H.

Ar¹ significa por ejemplo fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p-metilsulfanilfenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxycarbonilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, más preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

20 Het¹ significa, a pesar de sustituciones adicionales, por ejemplo 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo o dibenzofuranilo.

Los restos heterocíclicos también pueden estar parcial o completamente hidrogenados.

Por tanto, a pesar de sustituciones adicionales Het¹ también puede significar por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxifenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxifenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2,3-dihidro-bencimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidro-indol o 2-oxo-2,3-dihidro-benzimidazolilo.

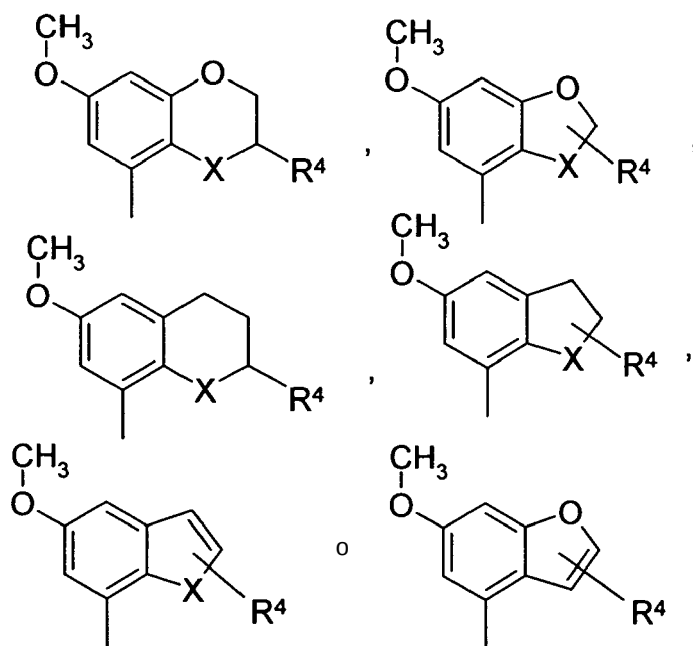
45 Het¹ significa de manera especialmente preferible piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tetrahidrotienilo, tiomorfolinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, isoxazolilo o imidazolidinilo, en el que los restos también pueden estar mono, di o trisustituidos con A, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA, (CH₂)_nNA₂, CF₂NH₂, CF₂NHA, CF₂NA₂, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂, CN y/o =O.

50 Het² significa, a pesar de sustituciones adicionales, por ejemplo 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo o dibenzofuranilo.

Los restos heterocíclicos también pueden estar parcialmente hidrogenados.

Por tanto, a pesar de sustituciones adicionales Het² también puede significar por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, más preferiblemente 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidro-indol o 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazolilo.

Het² significa preferiblemente



10 en el que

X significa O, NH o S,

R⁴ significa H, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONA₂ o alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por OH, F, Cl y/o Br, y/o en el que uno, dos o tres grupos CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazados por O, NH, NA', S, SO, SO₂ y/o grupos CH=CH,

Het² significa de manera especialmente preferible benzodioxolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzodioxinilo o benzofuranilo, en el que los restos están monosustituídos con OCH₃ y además pueden estar sustituidos con R⁴.

R³ significa preferiblemente Hal, (CH₂)_nHet³, O(CH₂)_nHet³, A', OA', (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA', (CH₂)_nNA'₂, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA', O(CH₂)_nCHA'OH, O(CH₂)_nCHA'OA', O(CH₂)_nCHA'(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nCHA'(CH₂)_nOA', O(CH₂)_mSO₂A', O(CH₂)_mSOA', O(CH₂)_mO(CH₂)_mOH, O(CH₂)_mO(CH₂)_mOA', O(CH₂)_nCHOH(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nSO(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nSO₂(CH₂)_nOH, O(CH₂)_mNA(CH₂)_mOH, O(CH₂)_mOH, O(CH₂)_mOA', NH(CH₂)_mOH, NH(CH₂)_nNH₂ o NH(CH₂)_mOA', en el que

m significa 1, 2, 3 ó 4.

R⁴ significa preferiblemente (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA', (CH₂)_nCONA'₂, A', OA', (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHA', (CH₂)_nNA'₂, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOA', O(CH₂)_nCHA'OH, O(CH₂)_nCHA'OA', O(CH₂)_nCHA'(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nCHA'(CH₂)_nOA', O(CH₂)_mSO₂A', O(CH₂)_mSOA', O(CH₂)_mO(CH₂)_mOH, O(CH₂)_mO(CH₂)_mOA', O(CH₂)_nCHOH(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nSO(CH₂)_nOH, O(CH₂)_nSO₂(CH₂)_nOH, O(CH₂)_mNA(CH₂)_mOH, O(CH₂)_mOH, O(CH₂)_mOA', NH(CH₂)_mOH, NH(CH₂)_nNH₂ o NH(CH₂)_mOA', en el que

m significa 1, 2, 3 ó 4.

Het³ significa preferiblemente piperidinilo, pirrolidinilo, acetidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo o tiomorfolinilo, en el que los restos también pueden estar mono o disustituidos con =O, Hal y/o A'.

5 D significa, a pesar de sustituciones adicionales, por ejemplo, tiazol-diilo, tiofen-diilo, furan-diilo, pirrol-diilo, oxazol-diilo, isoxazol-diilo, oxadiazol-diilo, pirazol-diilo, imidazol-diilo, tiadiazol-diilo, piridazin-diilo, pirazin-diilo, piridin-diilo o pirimidin-diilo,

en el que los restos también pueden estar mono, di o trisustituidos con Hal y/o A.

Hal significa preferiblemente F, Cl o Br, pero también I, de manera especialmente preferible F o Cl.

10 Para toda la invención es aplicable que todos los restos que aparecen múltiples veces pueden ser iguales o diferentes, es decir son independientes entre sí. Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o varios centros quirales y por tanto estar presentes en diferentes formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

15 Los compuestos de fórmula I y también las sustancias de partida para su producción se obtienen por lo demás según métodos en sí conocidos, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en textos convencionales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), concretamente en condiciones de reacción, que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. A este respecto, puede usarse también variantes en sí conocidas que no se mencionan en el presente documento.

Pueden obtenerse preferiblemente compuestos de fórmula I, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III. Los compuestos de partida de fórmulas II y III son por regla general conocidos. En caso de que sean nuevos, podrán producirse sin embargo según métodos en sí conocidos.

20 En los compuestos de fórmula II, L significa preferiblemente OH, Cl, Br, I o un grupo OH libre o uno modificado de manera que puede reaccionar como por ejemplo un éster activado, una imidazolida o alquilsulfoniloxilo con 1-6 átomos de C (preferiblemente metilsulfoniloxilo o trifluorometilsulfoniloxilo) o arilsulfoniloxilo con 6-10 átomos de C (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxilo).

25 El tiempo de reacción se sitúa según las condiciones aplicadas entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -30° y 180°, normalmente entre 30° y 160°, en particular entre aproximadamente 40° y aproximadamente 120°.

30 Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorocarbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol (metilglicol o etilglicol), dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

35 Se prefiere especialmente propanol, etanol, butanol, etilenglicol, dioxano, THF o dimetoxietano.

Sales farmacéuticas y otras formas

40 Los compuestos según la invención mencionados pueden utilizarse en su forma definitiva distinta a la de sal. Por otro lado la presente invención comprende también el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente inocuas, que pueden derivarse de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos según las maneras de proceder conocidas en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 se producen en su mayor parte de manera convencional. Siempre que el compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 contenga un grupo ácido carboxílico, puede formarse una de sus sales adecuadas porque se hace reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 también se encuentran entre ellos. Con determinados compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 pueden formarse sales de adición de ácido porque se tratan estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente inocuos, por ejemplo halógenuros de hidrógeno como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes como sulfato,

5 nitrato o fosfato y similares así como sulfonatos de alquilo y monoarilo como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De manera correspondiente se encuentran entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacturato (a partir de ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo que sin embargo no representa ninguna limitación.

15 Además, se encuentran entre las sales básicas de los compuestos según la invención sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, lo que sin embargo no representa ninguna limitación. Entre las sales mencionadas anteriormente se prefieren amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, que se derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente inocuas, se encuentran las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas evidentemente también aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaina, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo que sin embargo no pretende representar ninguna limitación.

30 Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con contenido en nitrógeno, con agentes tales como halogenuros de alquilo (C_1-C_4), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C_1-C_4), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; halogenuros de alquilo ($C_{10}-C_{18}$), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como halogenuros de aril-alquilo (C_1-C_4), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con sales de este tipo pueden prepararse compuestos según la invención solubles tanto en agua como en aceite.

35 Entre las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren se encuentran acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo que sin embargo no representa ninguna limitación.

Se prefieren especialmente clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

40 Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula I según la reivindicación 1 se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, obteniéndose la sal de manera habitual. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de manera habitual. Las formas de bases libres se distinguen en cierto sentido de sus correspondientes formas de sal en cuanto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de bases libres.

45 Como se mencionó, las sales de adición de base farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaina.

50 Las sales de adición de base de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, obteniéndose la sal de manera habitual. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de manera habitual. Las formas de ácidos libres se distinguen en cierto sentido de sus formas de sal correspondientes en cuanto a determinadas propiedades físicas tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de ácidos libres.

55 Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente inocuas de este tipo, entonces la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas de sal múltiples típicas se encuentran, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, lo que sin embargo no representa ninguna limitación.

En cuanto a lo indicado anteriormente se observa que por la expresión “sal farmacéuticamente inocua” en el presente contexto se entenderá un principio activo que contiene un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 en forma de una de sus sales, particularmente cuando esta forma de sal le confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo u otra forma de sal del principio activo que se utilizó con anterioridad. La forma de sal farmacéuticamente inocua del principio activo también puede otorgarle a este principio activo sólo una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influir positivamente en la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

Son objeto de la invención además fármacos que contienen al menos un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como dado el caso vehículos y/o excipientes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Una unidad de este tipo puede contener por ejemplo de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, de manera especialmente preferible de 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, según el estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además tales formulaciones farmacéuticas pueden producirse con un procedimiento conocido en general en el sector farmacéutico.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo la vía bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo la vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Las formulaciones de este tipo pueden producirse con todos los procedimientos conocidos en el sector farmacéutico, juntando por ejemplo el principio activo con el o los vehículos o excipientes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden administrarse como unidades separadas como, por ejemplo cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

De esta manera, puede combinarse, por ejemplo, en la administración oral en forma de comprimido o cápsula el componente de principio activo con un vehículo inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente inocuo como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua y similares. Se producen polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico triturado de manera similar como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo puede estar presente un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo tal como se describió anteriormente y llenando con ella cubiertas de gelatina moldeadas. Pueden añadirse agentes de deslizamiento y lubricantes tales como, por ejemplo ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Asimismo puede añadirse un adyuvante de disolución o un solubilizante como, por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingesta de la cápsula.

Además, en caso deseado o necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes y adyuvantes de disolución adecuados así como colorantes a la mezcla. Entre los aglutinantes adecuados se encuentran almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, goma natural y sintética, como por ejemplo goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación se encuentran oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Entre los adyuvantes de disolución se encuentran, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla en polvo, granulándola o comprimiéndola en seco, añadiendo un lubricante y un adyuvante de disolución y comprimiendo todo para dar comprimidos. Se produce una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la disolución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o disoluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación la mezcla de polvo puede hacerse pasar por una máquina de preparación de comprimidos, formándose grumos de forma no

- homogénea que se rompen en granulados. Los granulados pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, para evitar que se peguen a los moldes de vertido de comprimidos. La mezcla lubricada se comprime entonces para dar comprimidos. Los compuestos según la invención pueden combinarse también con un vehículo inerte de flujo libre y a continuación comprimirse directamente para dar comprimidos sin realizar las etapas de granulación o compresión en seco. Puede haber una capa de protección transparente o no transparente compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos recubrimientos pueden añadirse colorantes para poder diferenciar entre las diferentes unidades de dosificación.
- Los líquidos orales, como por ejemplo una disolución, jarabes y elixires, pueden obtenerse en forma de unidades de dosificación, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden obtenerse disolviendo el compuesto en una disolución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se obtienen utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulgentes, como por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados y éter de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo esencia de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.
- Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral pueden incorporarse dado el caso en microcápsulas. La formulación también puede producirse de modo que se alargue o retarde la liberación, como por ejemplo mediante recubrimiento o inserción de material particulado en polímeros, cera y similares.
- Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 así como las sales de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas, como por ejemplo vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.
- Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 así como las sales de los mismos también pueden suministrarse utilizando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales, a los que se acoplan las moléculas de unión. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de productos farmacéuticos específicos. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o poli(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con restos palmitoilo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un producto farmacéutico, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(epsilon-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para un contacto más prolongado, estrecho con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, el principio activo puede suministrarse desde el parche por medio de iontoforesis, como se describe en general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).
- Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.
- Para tratamientos del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como ungüento o crema tópica. En caso de formulación para dar un ungüento, el principio activo puede utilizarse con una base de crema o bien de parafina o bien miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.
- A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en el ojo pertenecen las gotas oftálmicas, estando el principio activo disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en particular un disolvente acuoso.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden comprimidos para chupar, pastillas y enjuagues bucales.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las que la sustancia portadora es un sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspira el rapé, es decir mediante inhalación rápida por las vías nasales desde un recipiente con el polvo, que se sujeta muy cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora comprenden

disoluciones de principio activo en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración mediante inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas, que pueden generarse por medio de diferentes tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden administrarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización.

10 A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral pertenecen las disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación pasa a ser isotónica con la sangre del receptor que va a tratarse; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis individual o múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado), de modo que sólo es necesario añadir el líquido portador estéril, por ejemplo agua con fines de inyección, directamente antes de su uso. Las disoluciones inyectables y las suspensiones producidas según la receta pueden producirse a partir de polvos, granulados y comprimidos estériles.

Se entiende que las formulaciones además de los componentes mencionados en particular anteriormente pueden contener otros agentes habituales en el sector con respecto al tipo respectivo de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

20 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 depende de una serie de factores, incluyendo por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado patológico exacto, que requiere el tratamiento, así como de su grado de gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración, y en última instancia la determina el médico o veterinario que realiza el tratamiento. Sin embargo una cantidad eficaz de un compuesto según la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo carcinoma intestinal o de mama, se encuentra en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y de manera especialmente típica en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por tanto, para un mamífero adulto de 70 kg de peso la cantidad real por día se encontraría habitualmente entre 70 y 700 mg, pudiendo administrarse esta cantidad como dosis individual por día o de manera más habitual en una serie de dosis parciales (como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o un solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de la misma puede determinarse como porcentaje de la cantidad eficaz del compuesto según la invención en sí misma. Puede suponerse que dosificaciones similares son adecuadas para el tratamiento de los demás estados patológicos mencionados anteriormente.

35 Son objeto de la invención además fármacos que contienen al menos un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos un principio activo de fármaco adicional.

Es objeto de la invención también un conjunto (kit), compuesto por envases separados de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo de fármaco adicional.

40 El conjunto contiene recipientes adecuados, tales como cajas o cartones, frascos individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede contener por ejemplo ampollas separadas, en las que en cada caso hay una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un principio activo de fármaco adicional disuelta o en forma liofilizada.

45 **Uso**

Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, en particular para el ser humano, en el tratamiento de enfermedades.

50 La presente invención comprende los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, movilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplante, rechazo de injerto

y lesiones pulmonares.

Preferiblemente los compuestos según la invención se usan para la producción de un fármaco para el tratamiento de una alteración, que se selecciona de esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, pulmonía, trombosis o infección o inflamación cerebral, como meningitis o encefalitis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo del SNC, accidente cerebrovascular, o afecciones isquémicas, enfermedades cardiovasculares, como aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, disfunción de los miocitos cardíacos, vasoconstricción o tensión arterial elevada.

La presente invención comprende el uso de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente inocuas para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de enfermedades autoinmunitarias o enfermedades inflamatorias, como esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, pulmonía, trombosis o infección o inflamación cerebral, como meningitis o encefalitis.

La presente invención comprende el uso de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente inocuas para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de enfermedades neurodegenerativas, como entre otros esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, traumatismo del SNC, accidente cerebrovascular o afecciones isquémicas.

La presente invención comprende el uso de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente inocuas para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares, como aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, disfunción de los miocitos cardíacos, vasoconstricción o tensión arterial elevada.

La presente invención comprende el uso de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente inocuas para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis tras un choque anafiláctico, psoriasis, enfermedades alérgicas, asma, accidente cerebrovascular, afecciones isquémicas, isquemia-reperfusión, activación o agregación plaquetaria, hipertrofia o atrofia de músculos esqueléticos, reclutamiento de leucocitos en tejido canceroso, angiogénesis, metástasis de invasión, en particular melanoma, sarcoma de Kaposi, infecciones víricas y bacterianas agudas y crónicas, septicemia, rechazo de trasplante, rechazo de injerto, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, fibrosis renal progresiva, lesiones epiteliales y endoteliales en el pulmón e inflamación de las vías respiratorias en el pulmón.

La presente invención comprende el uso de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente inocuas para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de cáncer en un mamífero, incluyendo ser humano, en el que el cáncer se selecciona de: cerebral (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, de colon, de cabeza y cuello, de riñón, de pulmón, de hígado, melanoma, de ovario, de páncreas, de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de huesos y de tiroides.

La presente invención comprende el uso de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente inocuas para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de cáncer en un mamífero, incluyendo ser humano, en el que el cáncer se selecciona de: leucemia de células T linfoblástica, leucemia mielogénica crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielogénica aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia de células T linfoblástica aguda, plasmacitoma, leucemia de células grandes inmunoblástica, leucemia de células satélite, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y leucemia eritroide.

La presente invención comprende el uso de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente inocuas para la producción de un fármaco para el tratamiento o la prevención de cáncer en un mamífero, incluyendo ser humano, en el que el cáncer se selecciona de linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células T linfoblástico, linfoma de Burkitt y linfoma folicular. La invención se refiere preferiblemente a compuestos para su uso para tratar cáncer en un mamífero, incluyendo ser humano, en el que el cáncer se selecciona de: neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de pulmón, cáncer vulvar, cáncer de cérvix, cáncer de endometrio, cáncer renal, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de glándulas salivales, cáncer hepatocelular, cáncer intestinal, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca, GIST (tumor del estroma gastrointestinal) y cáncer de testículos.

Además, los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 pueden usarse para proporcionar en determinadas quimioterapias contra el cáncer existentes efectos aditivos o sinérgicos, y/o pueden usarse para restablecer la eficacia de determinadas irradiaciones y quimioterapias contra el cáncer existentes.

Está comprendido igualmente el uso de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente inocuas para la producción de un fármaco para un mamífero, en el que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención. La cantidad terapéutica depende de la respectiva enfermedad y puede determinarse por el experto sin demasiado esfuerzo.

- 5 Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 dados a conocer pueden administrarse junto con otros agentes terapéuticos, incluyendo agentes anticancerígenos. Tal como se usa en el presente documento, el término "agente anticancerígeno" se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer con el propósito de tratar el cáncer.
- 10 El tratamiento anticancerígeno definido en el presente documento puede emplearse como terapia individual o adicionalmente al compuesto según la invención comprender una quimioterapia o radioterapia o intervención convencional. Una quimioterapia de este tipo puede comprender una o varias de las siguientes categorías de agentes antitumorales:
 - (i) agentes antiproliferativos/antineoplásicos/que dañan el ADN y combinaciones de los mismos, como se usan en la oncología médica, tales como agentes de alquilación (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos, como fluoropirimidinas, tales como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosinarabinósido, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas, tales como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de la vinca, tales como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, tales como taxol y taxoter); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas, tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y agentes de diferenciación celular (por ejemplo ácido retinoico todo-trans, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);
 - (ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), agentes que regulan por disminución el receptor de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuporelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa, tales como finasterida;
 - (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de la metaloproteinasas, tales como marimastato e inhibidores de la función del receptor de activador de plasminógeno de urocinasa);
 - (iv) inhibidores de la función de factor de crecimiento, que por ejemplo comprenden aquellos inhibidores de anticuerpos de factor de crecimiento, anticuerpos de receptor de factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [HerceptinTM] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de tirosina cinasa e inhibidores de serina/treonina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de las tirosina cinasas de la familia de EGFR, como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento procedente de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento de hepatocitos;
 - (v) agentes antiangiogénicos, tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo contra el factor de crecimiento de células endoteliales vascular bevacizumab [AvastinTM], compuestos, como los dados a conocer en las solicitudes de patente internacional publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos, que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo Linomide, inhibidores de la función integrina- α v β 3 y angiostatina);
 - (vi) agentes que dañan los vasos, como combretastatina A4 y los compuestos dados a conocer en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
 - (vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas que van dirigidas contra la lista indicada anteriormente, como ISIS 2503, un anticuerpo anti-Ras antisentido;
 - (viii) enfoques de terapia genética, incluyendo por ejemplo enfoques para sustituir genes modificados, tal como enfoques de p53 modificado o de BRCA1 o BRCA2 modificado, de GDEPT (terapia gene-directed enzyme pro-drug, terapia con fármaco enzimático dirigida a gen), aquellos que usan la citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, así como enfoques para aumentar la tolerancia del paciente frente a quimioterapia o radioterapia, tal como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

- 5 (ix) enfoques de terapia inmunitaria, incluyendo por ejemplo enfoques *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, como transfección con citocinas, tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos, enfoques para reducir la anergia de células T, enfoques usando células inmunitarias transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citocina, enfoques usando líneas de células tumorales transfectadas con citocina y enfoques usando anticuerpos antiidiotípicos.

Preferiblemente, pero no exclusivamente, los fármacos de la tabla 1 siguiente se combinan con los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1.

Tabla 1.		
Agentes alquilantes	ciclofosfamida busulfán ifosfamida melfalán hexametilmelamina tiotepa clorambucilo dacarbazina carmustina	lomustina procarbazona altretamina fosfato de estramustina mecloretamina estreptozocina temozolomida semustina
Agentes de platino	cisplatino oxaliplatino espiroplatino carboxifalato platino tetraplatino ormiplatino iproplatino	carboplatino ZD-0473 (AnorMED) lobaplatino (Aetema) satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	azacitidina gemcitabina capecitabina 5-fluorouracilo floxuridina 2-clorodesoxiadenosina 6-mercaptopurina 6-tioguanina citarabina 2-fluorodesoxicidina metotrexato idatrexato	tomudex trimetrexato desoxicoformicina fludarabina pentostatina raltitrexed hidroxiurea decitabina (SuperGen) clofarabina (Bioenvision) irofulveno (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) etinilcitidina (Taiho)
Inhibidores de topoisomerasa	amsacrina epirubicina etopósido tenipósido o mitoxantrona irinotecán (CPT-11) 7-etil-10-hidroxycamptotecina topotecán Dexrazoxanet (TopoTarget) pixantrona (Novuspharrna) análogo de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	rubitecán (SuperGen) mesilato de exatecán (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) gimatecán (Sigma-Tau) diflomotecán (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	dactinomicina (actinomicina D) doxorubicina (adriamicina) desoxirubicina valrubicina daunorubicina (daunomicina)	amonafida azonafida antrapirazol oxantrazol losoxantrona

Tabla 1.		
	epirubicina terarubicina idarubicina rubidazona plicamicina porfiomicina cianomorfolinodoxorubicina mitoxantrona (Novantrone)	sulfato de bleomicina (Blenoxane) ácido bleomícínico bleomicina A bleomicina B mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimitóticos	paclitaxel docetaxel colchicina vinblastina vincristina vinorelbina vindesina dolastatina 10 (NCI) rizoxina (Fujisawa) mivobulina (Warner-Lambert) cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) criptoficina 52 (Eli Lilly) vinflunina (Fabre) auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) combretastatina A4 (BMS) isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) azaepotilona B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE) dolastatina 10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de aromatasa	aminoglutetimida letrozol anastrozol formestano	exemestano atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de la timidilato sintasa	pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	trabectedina (PharmaMar) glufosfamida (Baxter International) albúmina + 32P (Isotope Solutions) timectacina (NewBiotics) edotreotida (Novartis)	mafosfamida (Baxter International) apazicuona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesil transferasa	arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) alcohol perilífico (DOR BioPharma)
Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) tariquidar (Xenova) EM-209 (Schering AG)	triclórhidrato de zosuquidar (Eli Lilly) dicitrato de biricodar (Vertex)
Inhibidores de histona acetil transferasa	tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	butirato de pivaloiloiximetilo (Titan) depsipéptido (Fujisawa)

Tabla 1.		
Inhibidores de metaloproteínasa Inhibidores de ribonucleósido reductasa	neovastato (Aeterna Laboratories) marimastato (British Biotech) maltolato de galio (Titan) triapina (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) tezacitabina (Aventis) didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas de TNF-alfa	virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	revimida (Celgene)
Antagonistas de receptor de endotelina A	atrasentano (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de receptor de ácido retinoico	fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	interferón oncófago (Antigenics) GMK (Progenics) vacuna de adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) vacunas de Synchrovax (CTL Immuno) vacuna de melanoma (CTL Immuno) vacuna de p21-RAS (GemVax)	terapia con dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) vacuna anticancerígena (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	estrógenos estrógenos conjugados etinilestradiol clorotrianiseno idenestrol caproato de hidroxiprogesterona medroxiprogesterona testosterona propionato de testosterona fluoximesterona metiltestosterona dietilestilbestrol megestrol tamoxifeno toremofina dexametasona	prednisona metilprednisolona prednisolona aminoglutetimida leuprolida goserelina leuporelina bicalutamida flutamida octreotida nilutamida mitotano P-04 (Novogen) 2-metoxiestradiol (EntreMed) arxoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) motexafina gadolinio (Pharmacyclics)	bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) texafirina de lutecio (Pharmacyclics) hipericina
Inhibidores de tirosina cinasa	imatinib (Novartis) leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) erlotinib (Oncogene Science) canertinib (Pfizer) escualamina (Genaera)	Kahalid F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) fenoxodiol O trastuzumab (Genentech)

Tabla 1.		
	SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Diversos agentes	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm) alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys) inmunógeno de G17DT (inhibidor de gastrina, Apton) efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) tesmilifeno (antagonista de histamina, YM BioSciences) histamina (agonista del receptor de histamina H2, Maxim) tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de la mTOR-cinasa, Wyeth) Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (inhibidor del activador de plasminógeno, Wilex) PBI-1402 (estimulante de PMN,	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell) galarubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A) tirapazamina (agente de reducción, SRI International) N-acetilcisteína (agente de reducción, Zambon) R-flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore) 3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) seocalcitol (agonista del receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular) eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) rituximab (anticuerpo frente a CD20, Genentech) gemtuzumab (anticuerpo frente a CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (incentivador de la hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (enjuague bucal de triclosano, Endo) triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat) SN-4071 (agente antisarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (Inmunotoxina, KS Biomedix)

Tabla 1.		
	ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (estimulador de la apoptosis, Procyon)
	bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium)	doranidazol (estimulador de la apoptosis, Pola)
	SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
	TLK-286 (inhibidor de glutatión-S-transferasa, Telik)	ácido transretinoico (diferenciador, NIH)
	PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)	MX6 (estimulador de la apoptosis, MAXIA)
	midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis)	apomina (estimulador de la apoptosis, ILEX Oncology)
	briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech)	urocidina (estimulador de la apoptosis, Bioniche)
	CDA-II (promotor de la apoptosis, Everlife)	Ro-31-7453 (estimulador de la apoptosis, La Roche)
	SDX-101 (estimulador de la apoptosis, Salmedix)	brostalicina (estimulador de la apoptosis, Pharmacia)
	ceflatonina (promotor de la apoptosis, ChemGenex)	

Un tratamiento común de este tipo puede conseguirse con la ayuda de una dosificación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación utilizan los compuestos según la invención.

Ensayos

- 5 Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 descritos en los ejemplos se comprobaron en los ensayos descritos más abajo, y se encontró que presentan una acción inhibitoria de la cinasa. Por la bibliografía se conocen ensayos adicionales y podrían realizarse fácilmente por el experto (véanse por ejemplo Dhanabal *et al.*, Cancer Res. 59:189-197; Xin *et al.*, J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu *et al.*, Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk *et al.*, Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone *et al.*, J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia *et al.*, In Vitro 18:538-549).
 - 10 Descripción del método para las pruebas celulares de inhibidores de PI3K
- Como medida de la actividad celular de PI3K se usa la fosforilación de PKB dependiente de PI3K en serina 473. Se realiza el ensayo celular para la determinación del nivel de P-S473-PKB como ensayo Luminex en formato de 96 pocillos en células PC3. Las células PC3 presentan, debido a una mutación en PTEN, una fosforilación constitutiva de PKB.
- 15 Se siembran células PC3 con 20.000 células por pocillo en 100 µl de medio (45% de RPMI1460/45% de F12 de Ham/10% de FCS) y se incuban al día siguiente durante 30 min con una dilución en serie de la sustancia de prueba (7 concentraciones) en condiciones libres de suero. A continuación se lisan las células con 90 µl de tampón de lisis (Tris 20 mM/HCl pH 8,0, NaCl 150 mM, NP40 al 1%, glicerol al 10%, inhibidor de fosfatasa I al 1%, inhibidor de fosfatasa II al 1%, cóctel de inhibidor de proteasa III al 0,1%, benzonasa al 0,01%) por pocillo, y se separan los
 - 20 lisados por medio de centrifugación mediante una placa de filtración de 96 pocillos (0,65 µm) de los componentes celulares insolubles. Se incuban con agitación los lisados durante la noche a 4°C con perlas Luminex, a las que está acoplado un anticuerpo anti-PKB total. Al día siguiente tiene lugar la detección mediante la adición de un anticuerpo frente a P-S473-PKB así como de un anticuerpo secundario marcado con PE específico para la especie. La detección de P-S473-PKB tiene lugar mediante medición en el aparato Luminex100 mediante la determinación de
 - 25 100 acontecimientos por cavidad en 60 s de tiempo de medición. Como blanco farmacológico se restan las señales obtenidas de células, que se trataron con wortmanina 3 µM, de todas las demás mezclas básicas. Como valor de control de la fosforilación máxima de PKB en S473 se usan las señales de células, que sólo se trataron con el disolvente (DMSO al 0,3%). Los valores de las mezclas básicas tratadas con la sustancia de prueba se calculan a partir de esto como tanto por ciento del control y se determinan los valores de CI50 por medio de RS1.
 - 30 Anteriormente y a continuación todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos "procesamiento

habitual" significa: En caso necesario se añade agua, en caso necesario, según la constitución del producto final, se ajustan valores de pH entre 2 y 10, se realiza una extracción con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización. Valores de R_f en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Espectrometría de masas (EM): EI (ionización por bombardeo electrónico) M⁺

FAB (Fast Atom Bombardment, bombardeo con átomos rápidos)
(M+H)⁺

ESI (Electrospray Ionization, ionización por electrospray) (M+H)⁺

- 5 APCI-MS (*atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry*, espectrometría de masas por ionización química a presión atmosférica) (M+H)⁺.

HPLC-EM:

Dispositivo Agilent 1200 Series

Métodos de : Esi1.Rod.m / Polar.m / No polar.m
HPLC-EM

Columna : Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm

Flujo : 2,4 ml/min

Tampón A : Ácido fórmico al 0,05% / agua

Tampón B : Ácido fórmico al 0,04% / acetonitrilo

Longitud de onda : 220 nm.

Gradiente Polar.m : 0,0-2,8 min, 4%-100% de tampón B; 2,8-3,3 min, 100% de
tampón B; 3,3-3,4 min, 100%-4

Método de CL-EM: Polar:

- 10 Columna: Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm CL-EM

Polar.m, 2,4 ml/min, 220 nm, tampón A HCOOH al 0,05%/H₂O, tampón B HCOOH al 0,04%/ACN, 0,0-3,0 min del 5%-100% de tampón B; 3,0-3,5 min del 100% de tampón B

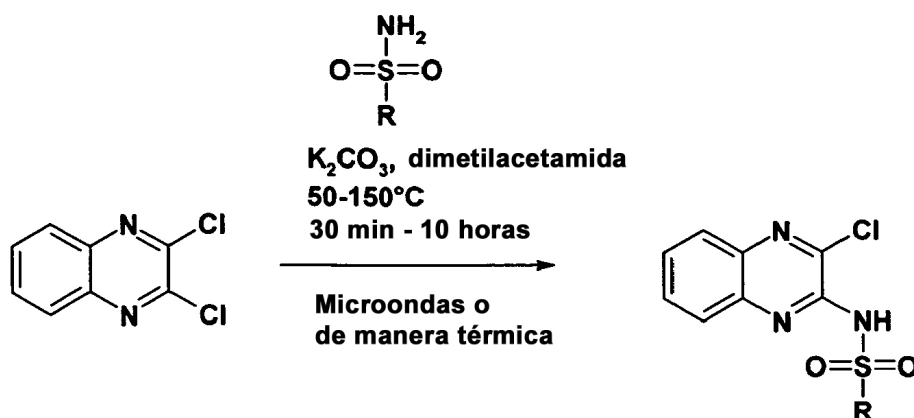
Polar 1: Dispositivo Agilent 1200 Series

Polar 2: Dispositivo Agilent 1100 Series

- 15 Tiempo de retención R_f en minutos [min].

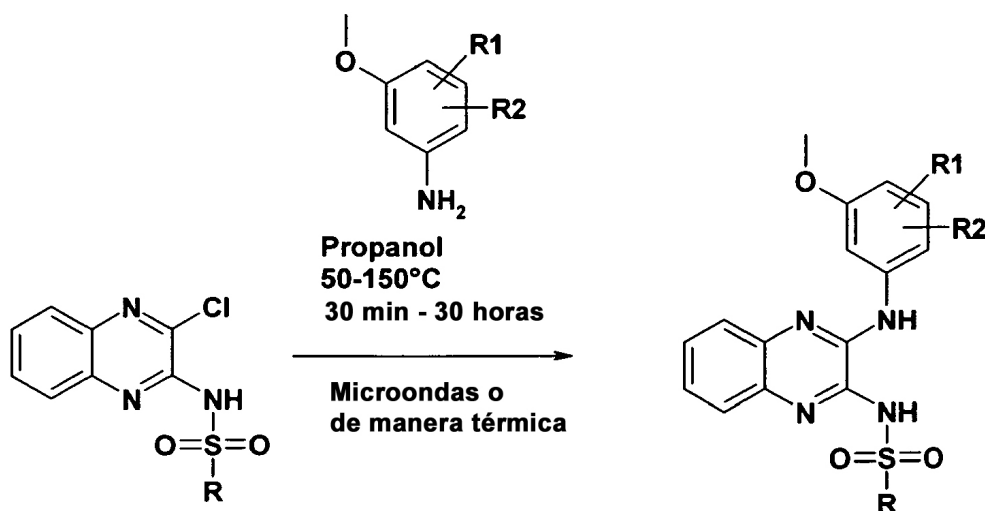
Los compuestos según la invención pueden representarse mediante las siguientes secuencias de síntesis (AAV1 y AAV2):

Método AAV 1:



En un matraz de reacción con refrigerador de reflujo se agita 1 equivalente de la sulfonamida o de la sal alcalina de la sulfonamida con 0,9-1,5 equivalentes de 2,3-dicloroquinoxalina en presencia de 0,1-3 equivalentes de un carbonato alcalino o alcalinotérreo en DMA a temperaturas de entre 30°C y 180°C con exclusión de agua, preferiblemente bajo gas de protección, hasta que la sulfonamida se ha transformado casi por completo (aproximadamente 0,5-12 horas). La mezcla de reacción enfriada se añade a agua y se succiona. El filtrado se acidifica, se enfría y se succiona el sedimento recién generado, se vuelve a lavar con disolventes adecuados y se seca. Dado el caso pueden seguir métodos de limpieza conocidos por el experto como por ejemplo recristalizaciones o cromatografías.

10 Método AAV 2: (instrucción general)



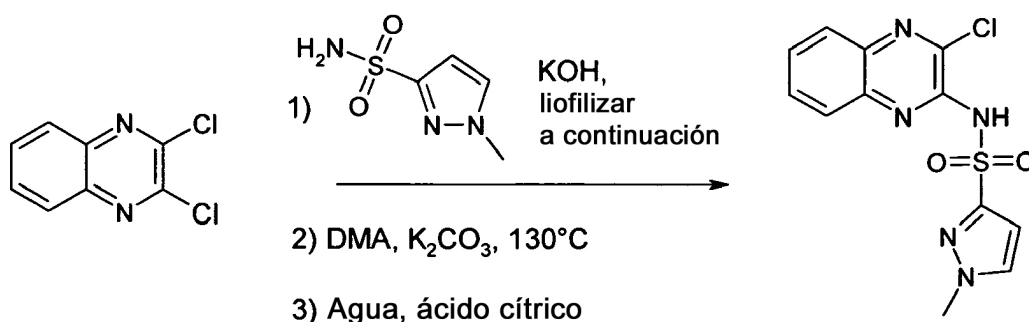
En un recipiente de vidrio adecuado para microondas se calienta 1 equivalente del derivado de quinoxalina, 0,9-2,5 equivalentes de la amina en 30-100 equivalentes de 1-propanol o un alcohol comparable (1-butanol, 2-propanol, etanol, etc.) u otro disolvente orgánico como etilglicol, dioxano, THF a 40-180°C con alta absorción en el microondas hasta que el derivado de quinoxalina se ha transformado casi por completo (aproximadamente 1-12 horas). La mezcla de reacción enfriada se succiona, se vuelve a lavar con 1-propanol y se seca. Dado el caso pueden seguir métodos de limpieza conocidos por el experto como por ejemplo recristalizaciones o cromatografías.

A este método pueden incorporarse además etapas de síntesis adicionales, que se explican en los ejemplos.

Las sulfonamidas que se necesitan para la primera etapa o bien están disponibles comercialmente o bien pueden prepararse según métodos conocidos por el experto, por ejemplo, mediante aminólisis a partir de los cloruros del ácido sulfónico correspondientes.

Ejemplo 1

Preparación de (3-cloro-quinoxalin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-sulfónico (componente para la preparación de A24)

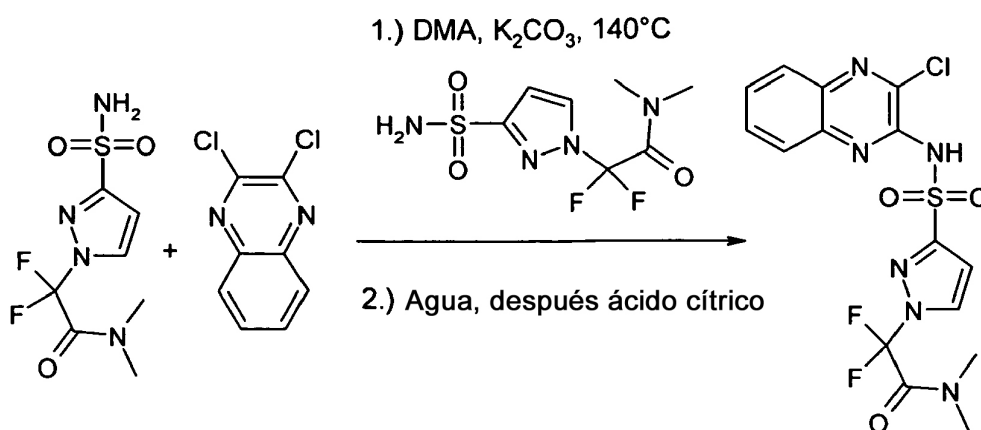


En un matraz se agitan 2,0 g de amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-sulfónico y 812 mg de KOH (contenido: 84%, resto: agua) en aproximadamente 20 ml de agua hasta que se genera una disolución transparente. Esta se liofiliza para la eliminación completa del agua. La sal de potasio sólida se calienta con 2,74 g de 2,3-dicloroquinoxalina y 866 mg de carbonato de potasio en aproximadamente 20 ml de DMA anhidra bajo nitrógeno hasta 120°C (temperatura de baño), hasta que la amida del ácido sulfónico se ha transformado casi por completo (control con HPLC, aproximadamente 3 horas). La disolución de reacción enfriada se vierte sobre aproximadamente 200 ml de agua helada, en la que tras algún tiempo precipita un sedimento. Este se succiona y se desecha. El filtrado se ajusta con disolución de ácido cítrico saturada a pH 4-5. Precipita un sedimento adicional, que se extrae mediante filtración, se lava con agua y se seca. Se obtienen 3,36 g de (3-cloro-quinoxalin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-sulfónico como sólido ligeramente beis (rendimiento: 86%, contenido: 97%). EM-FAB ($\text{M}+\text{H}^+$) = 324,0. R_f (método polar): 1,85 min. Este se utiliza sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Según una manera de proceder parecida pueden transformarse numerosas otras sulfonamidas a derivados de quinoxalina correspondientes: La preparación separada anterior de las sales de potasio no es obligatoriamente necesaria, pero en algunos casos lleva a mejores rendimientos. Si se prescinde de la preparación de sal de potasio, debe aumentarse la cantidad carbonato de potasio correspondiente hasta 0,9-2,5 equivalentes. En lugar de carbonato de potasio también pueden emplearse otros carbonatos alcalinos o alcalinotérreos (teniendo en cuenta los equivalentes básicos).

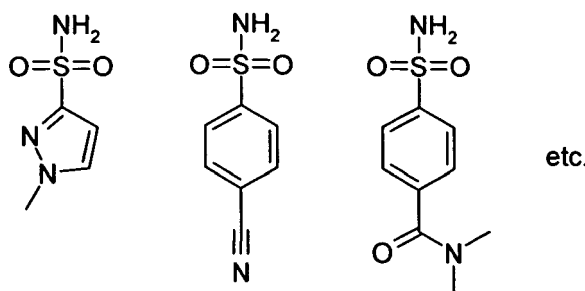
Ejemplo 2

Preparación de 2-[3-(3-cloro-quinoxalin-2-ilsulfamoil)-pirazol-1-il]-2,2-difluoro-N,N-dimetil-acetamida (componente para la preparación de A119)

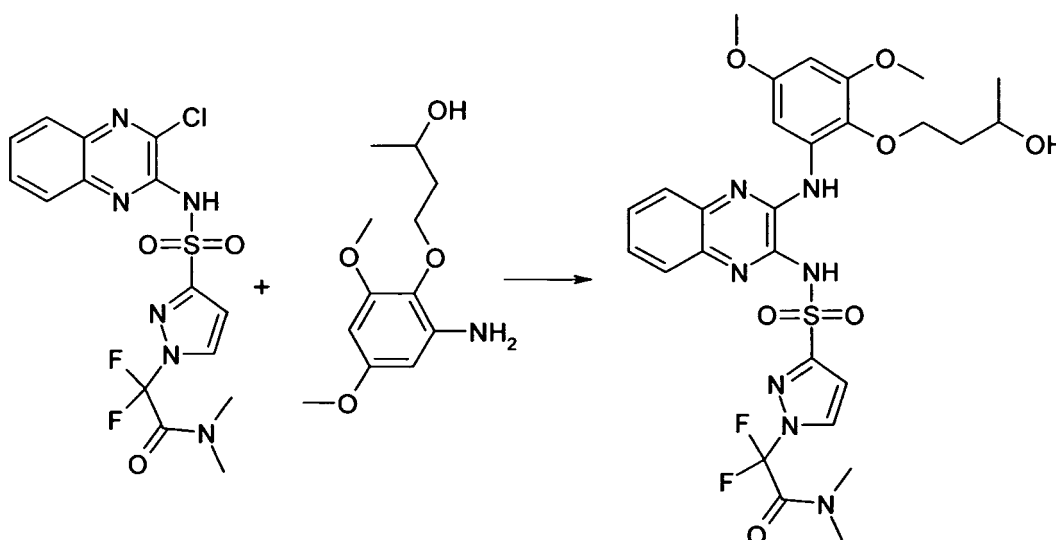


En un matraz se calientan 1,30 g de 2,2-difluoro-N,N-dimetil-2-(3-sulfamoil-pirazol-1-il)-acetamida, 1,16 g de 2,3-dicloroquinoxalina y 670 mg de carbonato de potasio en aproximadamente 16 ml de DMA anhidra bajo nitrógeno hasta 100°C (temperatura de baño), hasta que la amida del ácido sulfónico se ha transformado casi por completo (control con HPLC, aproximadamente 3 horas). La disolución de reacción enfriada se vierte sobre aproximadamente 200 ml de agua helada, en la que tras algún tiempo precipita un sedimento. Este se succiona y se desecha. El filtrado se ajusta con disolución de ácido cítrico saturada a pH 4-5. Precipita un sedimento adicional, que se extrae mediante filtración, se lava con agua y se seca. Se obtienen 1,44 g de 2-[3-(3-cloro-quinoxalin-2-ilsulfamoil)-pirazol-1-il]-2,2-difluoro-N,N-dimetil-acetamida como sólido ligeramente beis (rendimiento: 69 %, contenido: 99,8%). EM-FAB ($\text{M}+\text{H}^+$) = 431,0. R_f (método polar): 1,98 min. Este se utiliza sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Pueden utilizarse por ejemplo (sin limitar el procedimiento a estos)

**Ejemplo 3**

Preparación de 2,2-difluoro-2-(3-{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-ilsulfamoil}-pirazol-1-il)-N,N-dimetil-acetamida ("A118")



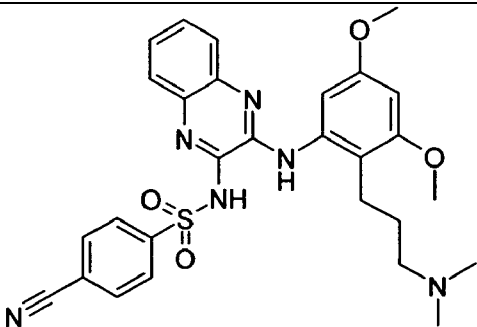
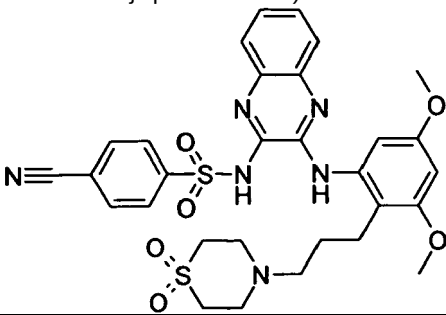
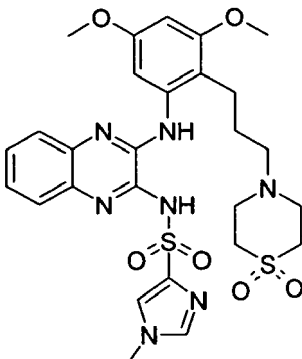
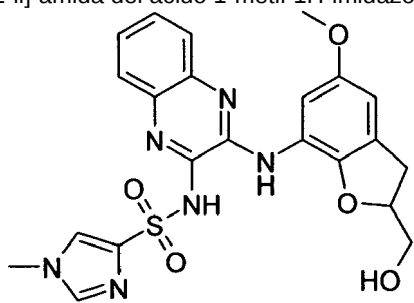
5

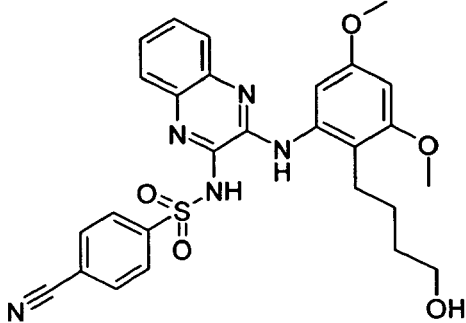
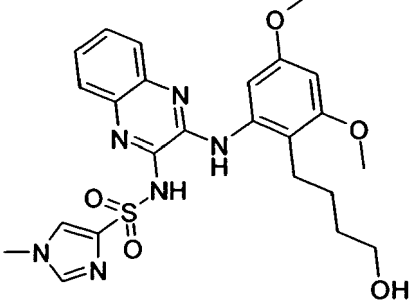
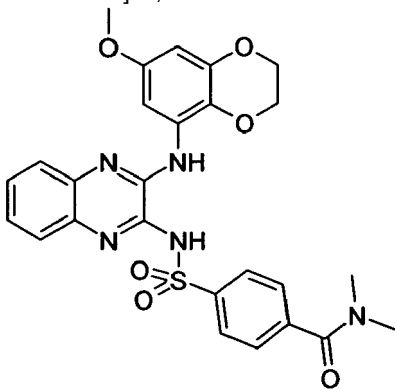
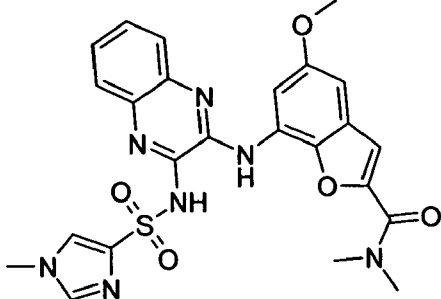
10

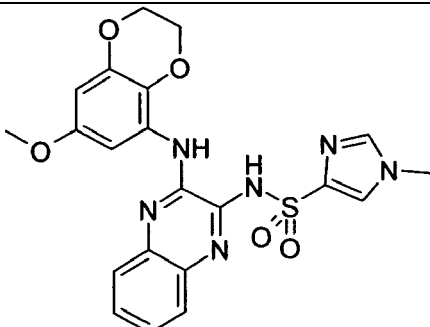
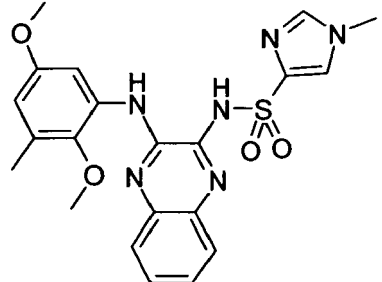
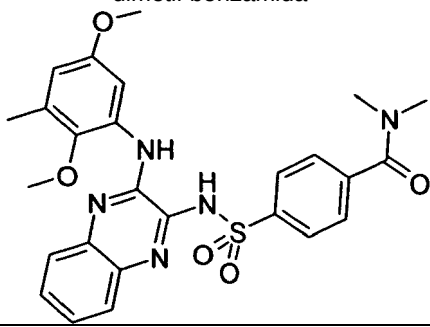
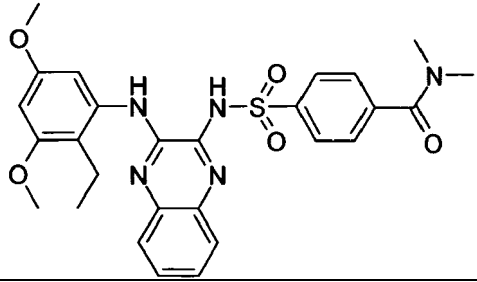
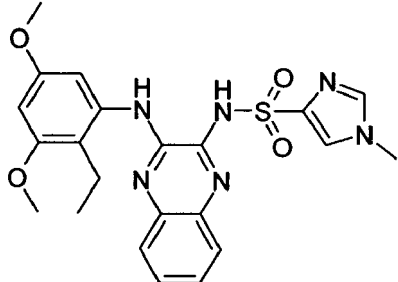
En un recipiente de vidrio adecuado para microondas se calientan 300 mg de 2-[3-(3-cloro-quinoxalin-2-ilsulfamoil)-pirazol-1-il]-2,2-difluoro-N,N-dimetil-acetamida y 258 mg de 4-(2-amino-4,6-dimetoxi-fenoxi)-butan-2-ol en 4 ml de 1-propanol a 140°C con alta absorción en el microondas hasta que el educto 1 se ha transformado casi por completo (aproximadamente 45 minutos). La mezcla de reacción enfriada se succiona, se vuelve a lavar con 1-propanol y se seca. Se obtienen 320 mg de 2,2-difluoro-2-(3-{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-ilsulfamoil}-pirazol-1-il)-N,N-dimetil-acetamida como sólido ligeramente amarillento (rendimiento: 74%). EM-FAB ($M+H^+$) = 636,2. R_f (método polar): 2,41 min.

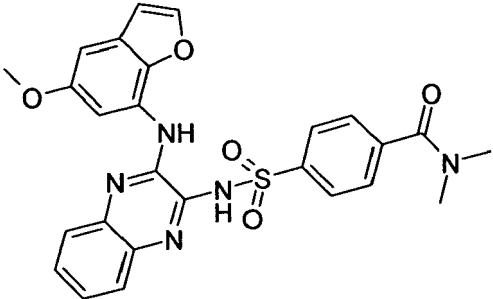
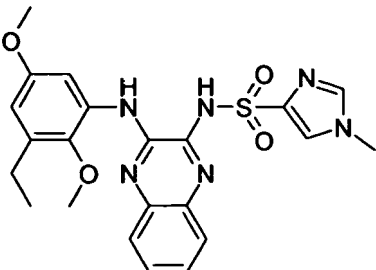
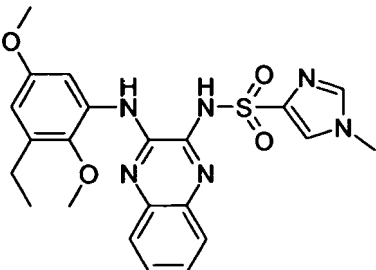
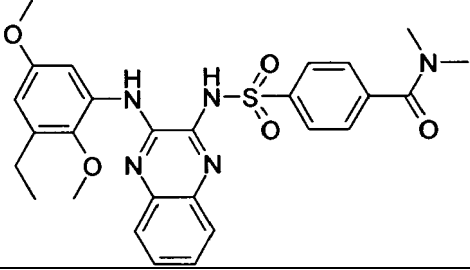
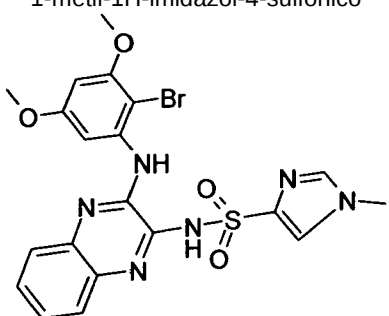
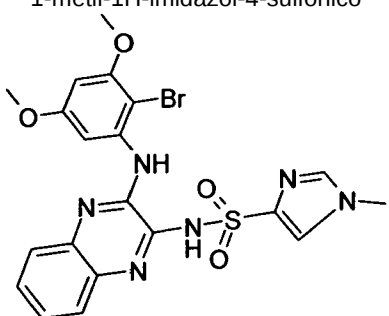
Según este método, a partir de los correspondientes derivados de quinoxalina y aminas se obtienen los compuestos A1-A22, A24-A37, A39-A56, A58-A92, A93-A105, A107, A107, A112-A115, A117-A128 y A131:

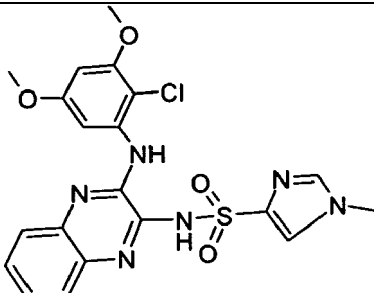
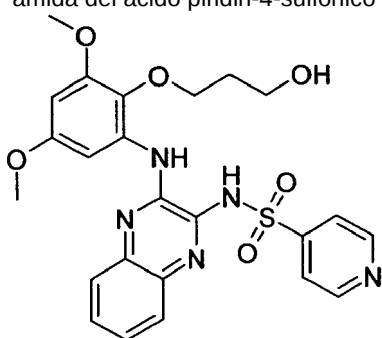
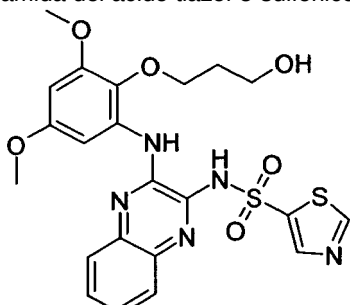
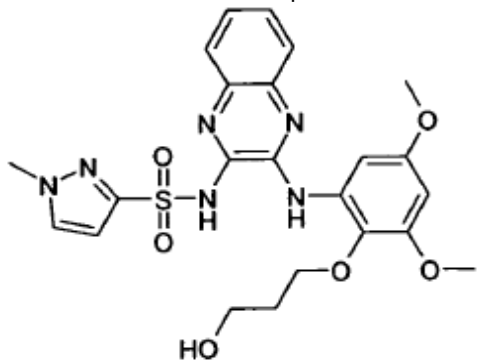
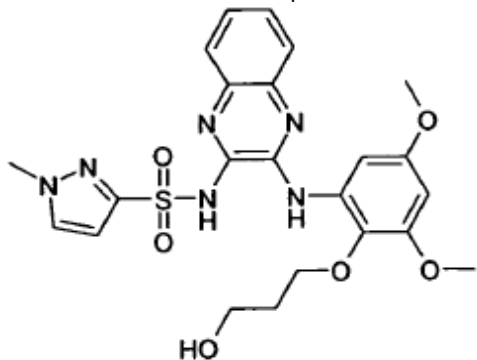
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R_f [min] / método	EM-FAB $[M+H]^+$
"A1"	[3-(6-metoxibenzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	2,24 / polar 1	455,46
"A2"	4-ciano-N-{3-[2-(3-dimetilamino-propil)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 	1,83 / polar 1	547,64

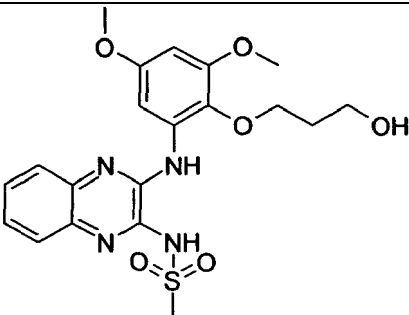
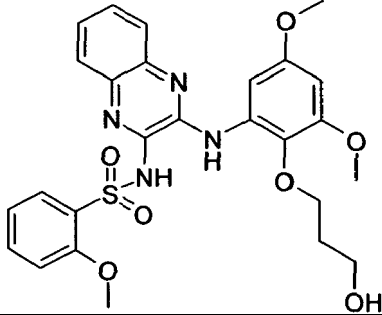
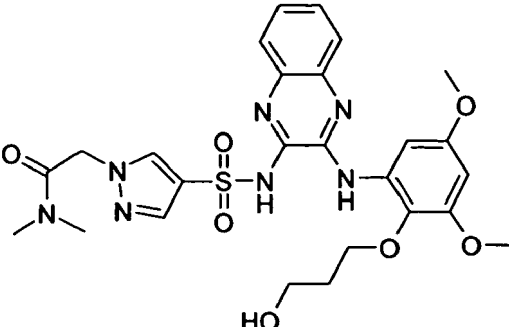
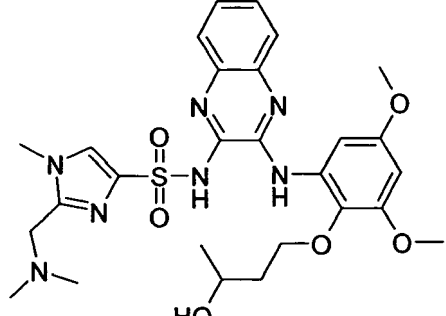
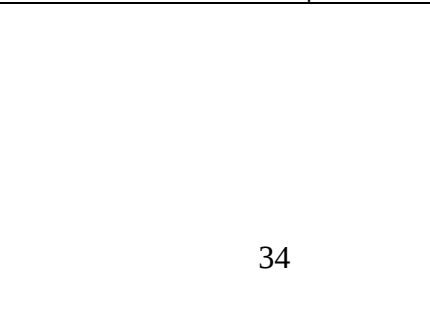
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
			
"A3"	4-ciano-N-(3-{2-[3-(1,1-dioxo-1-lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-propil]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida 	2,15/ polar 1	637,75
"A4"	(3-{2-[3-(1,1-dioxo-1-lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-propil]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	1,86 / polar 1	616,73
"A5"	[3-(2-hidroximetil-5-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-7-ilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	2,07 / polar 1	483,51
¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,58 (s, 1H), 8,23 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 1,8, 7,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 2,2, 7,1 Hz, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 6,66 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,98-4,91 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (dd, J = 3,8, 12,0 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 5,4, 12,1 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 9,5, 15,5 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 7,4, 16,0 Hz, 1H)			
"A6"	4-ciano-N-{3-[2-(4-hidroxi-butil)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida	2,44 / polar 1	534,60

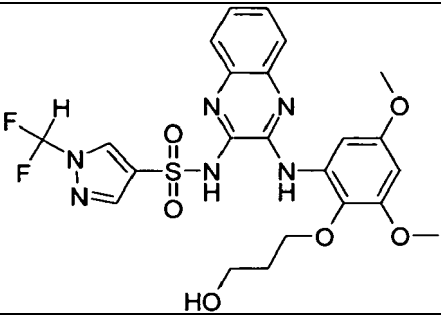
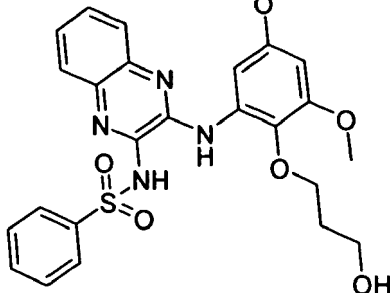
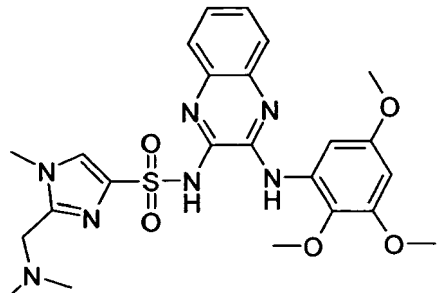
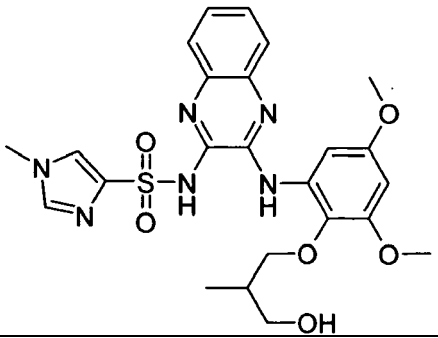
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
			
"A7"	{3-[2-(4-hidroxi-butil)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	2,18 / polar 1	513,58
"A8"	4-[3-(7-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamino)-quinoxalin-2-il]-sulfamoil]-N,N-dimetil-benzamida 	2,47 / polar 1	535,6
"A9"	dimetilamida del ácido 5-metoxi-7-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-quinoxalin-2-ilamino]-benzofuran-2-carboxílico 	2,21 / polar 1	522,55
"A10"	[3-(7-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico	2,37 / polar 1	469,49

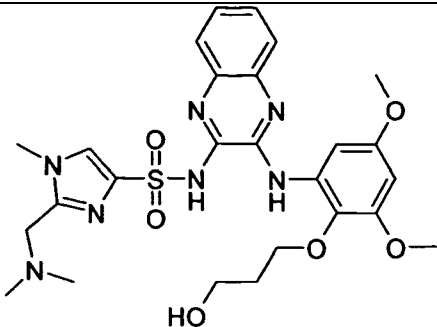
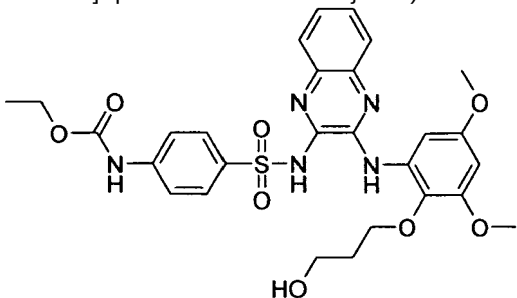
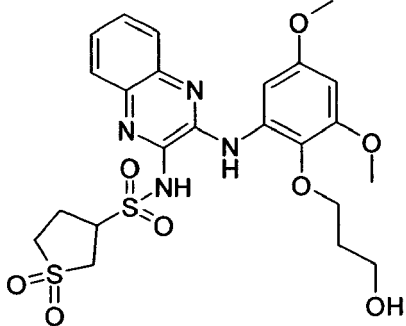
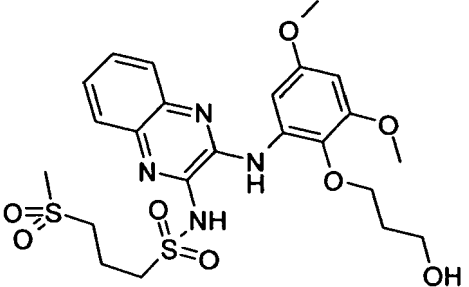
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
			
"A11"	[3-(2,5-dimetoxi-3-metil-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	2,47 / polar 1	455,50
"A12"	4-[3-(2,5-dimetoxi-3-metil-fenilamino)-quinoxalin-2-ilsulfamoil]-N,N-dimetil-benzamida 	2,57 / polar 1	522,6
"A13"	4-[3-(2-etil-3,5-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-ilsulfamoil]-N,N-dimetil-benzamida 	2,57	536,6
"A14"	[3-(2-etil-3,5-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	2,46	469,5

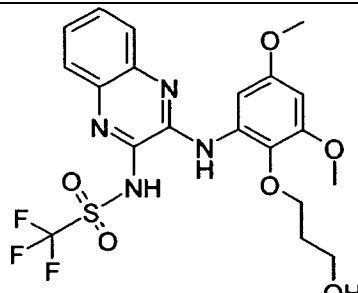
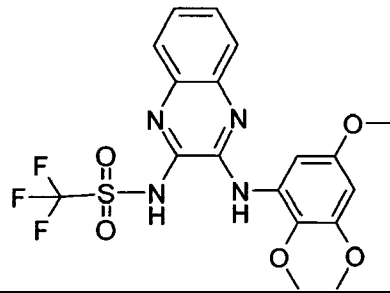
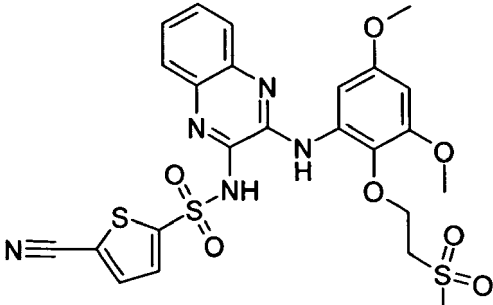
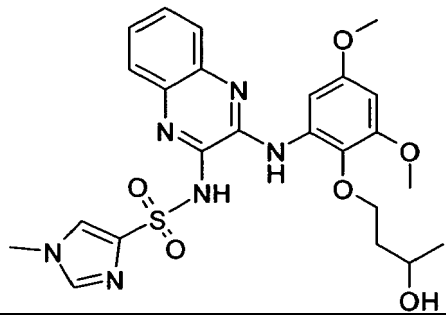
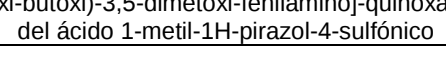
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
"A15"	4-[3-(5-metoxi-benzofuran-7-ilamino)-quinoxalin-2-il-sulfamoil]-N,N-dimetil-benzamida 	2,35	518,6
"A16"	[3-(5-metoxibenzofuran-7-ilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	2,25 / polar 2	451,6
"A17"	[3-(3-etil-2,5-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	1,76 / polar 1	469,5"A1
"A18"	4-[3-(3-etil-2,5-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il-sulfamoil]-N,N-dimetil-benzamida 	2,53 / polar 2	536,6
"A19"	[3-(2-bromo-3,5-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	2,37 / polar 1	520,4
"A20"	[3-(2-cloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	2,35 / polar 1	475,9

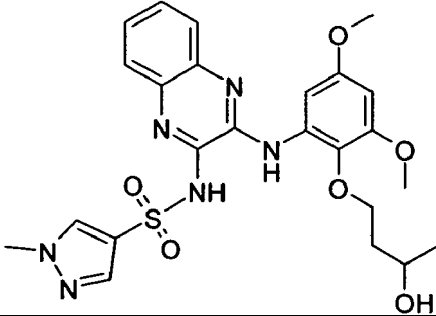
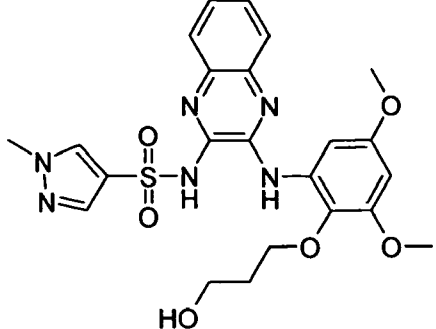
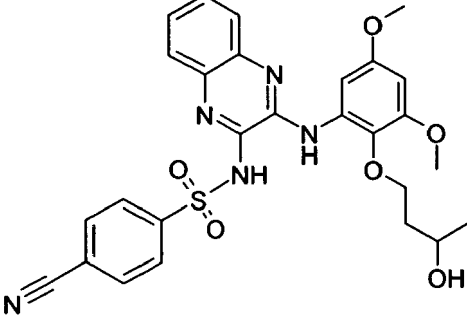
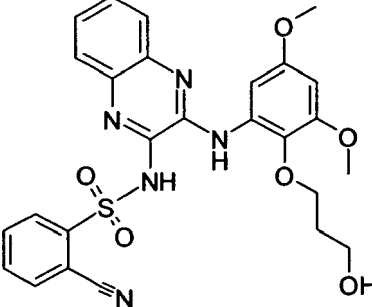
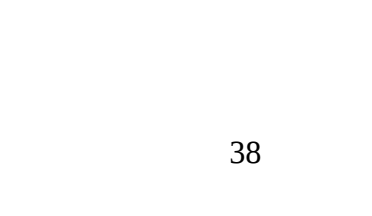
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
			
"A21"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}- amida del ácido piridin-4-sulfónico 	2,19 / polar 1	512,6
"A22"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}- amida del ácido tiazol-5-sulfónico 	2,28 / polar 1	518,58
"A24"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}- amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-sulfónico 	2,27 / polar	515,1
"A25"	N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}- metanosulfonamida 	2,21 / polar 1	449,49

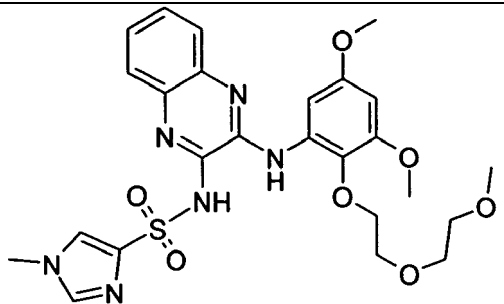
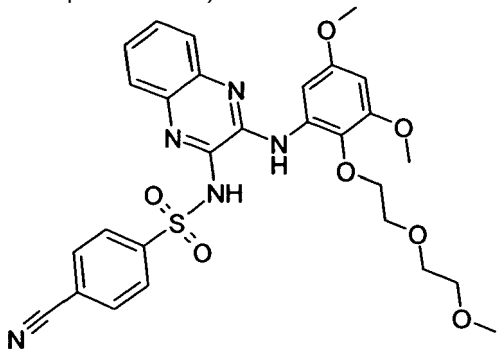
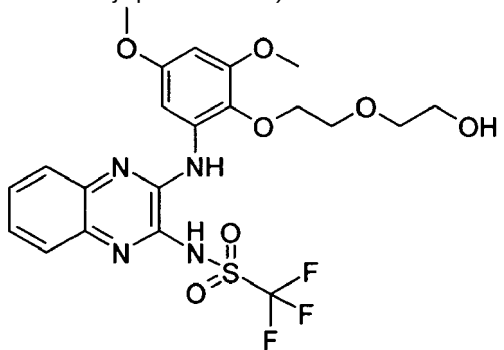
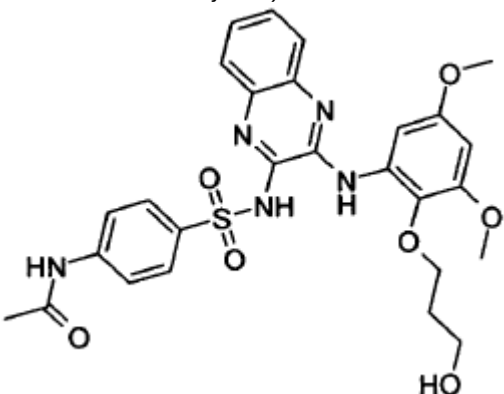
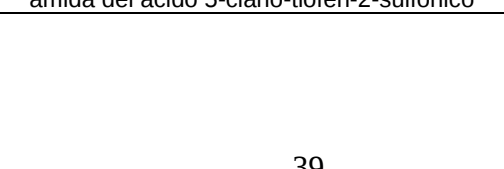
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
			
"A26"	N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-2-metoxi-bencenosulfonamida 	2,48 / polar 1	541,59
"A27"	2-(4-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il-sulfamoil}-pirazol-1-il)-N,N-dimetil-acetamida 	2,14 / polar 1	586,63
"A28"	{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 2-dimetilaminometil-1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	1,72 / polar 1	586,68
"A29"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-difluorometil-1H-pirazol-4-sulfónico 	2,37 / polar 1	551,54

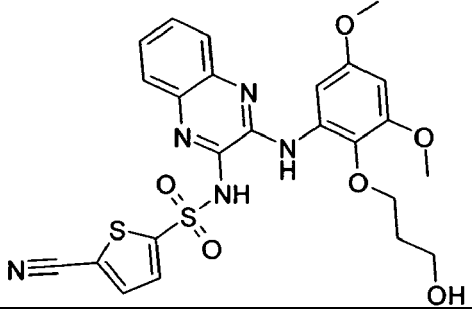
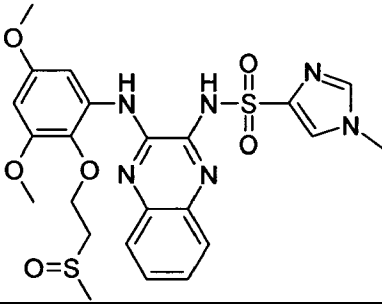
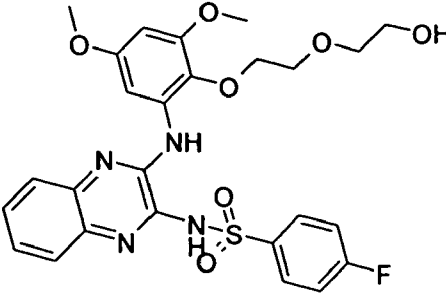
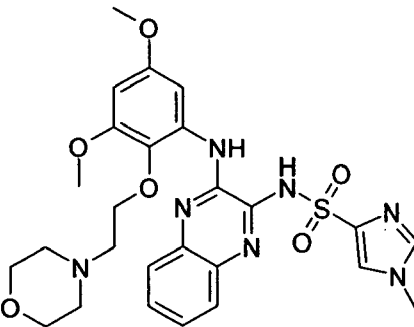
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
			
"A30"	N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 	2,50 / polar 1	511,56
"A31"	[3-(2,3,5-trimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 2-dimetilaminometil-1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	1,77 / polar 1	528,60
"A32"	{3-[2-(3-hidroxi-2-metil-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	2,27 / polar 1	529,58
"A33"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 2-dimetilaminometil-1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	1,70 / polar 1	572,65

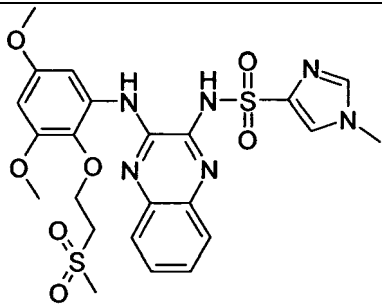
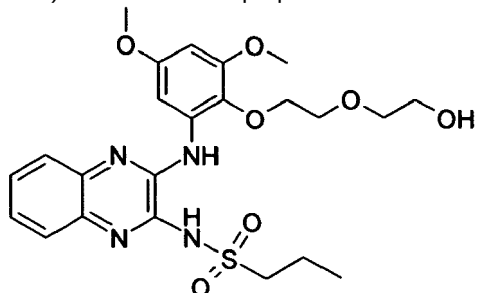
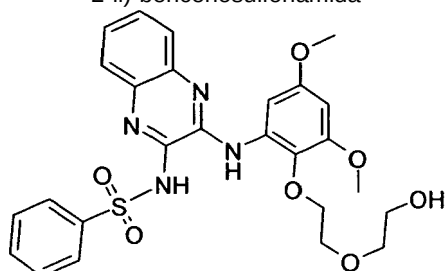
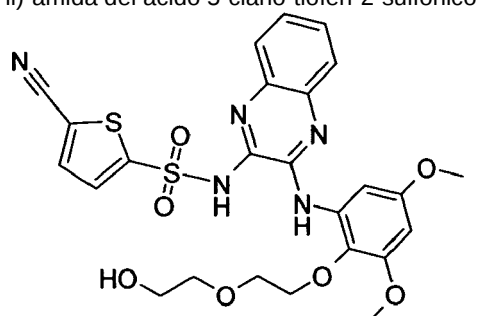
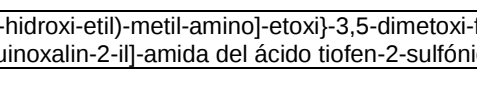
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
			
"A34"	éster etílico del ácido (4-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il-sulfamoil}-fenil)-carbámico 	2,43 / polar 1	598,64
"A35"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1,1-dioxo-tetrahydro-1-lambda*6*-tiofen-3-sulfónico 	2,19 / polar 1	553,62
"A36"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 3-metanosulfonil-propan-1-sulfónico 	2,10 / polar	555,64
"A39"	C,C,C-trifluoro-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-metanosulfonamida	2,43 / polar 1	503,46

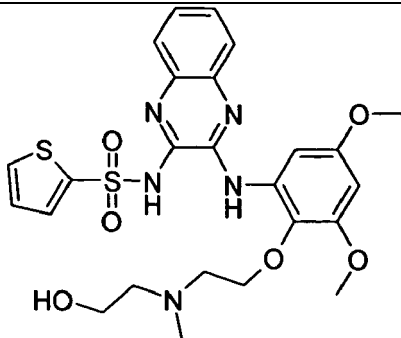
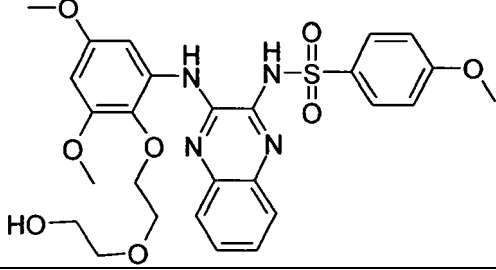
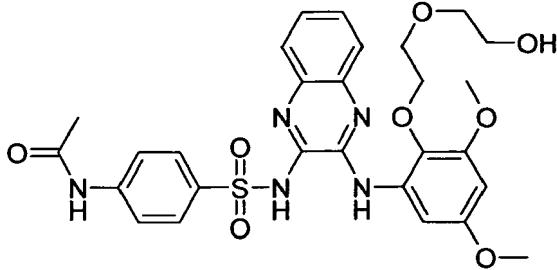
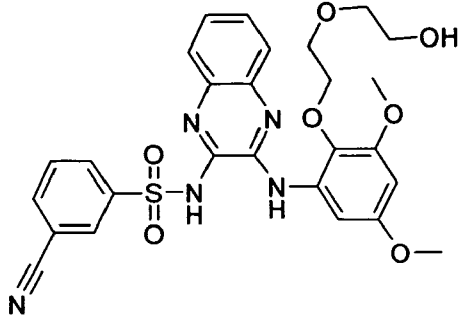
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
			
"A40"	C,C,C-trifluoro-N-[3-(2,3,5-trimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-metanosulfonamida 	2,65 / polar 1	459,41
"A41"	{3-[2-(2-metanosulfonil-etoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 5-ciano-tiofen-2-sulfónico 	2,61 / polar 1	590,67
"A42"	{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	2,22 / polar 1	529,58
"A43"	{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico 	2,26 / polar 1	529,58

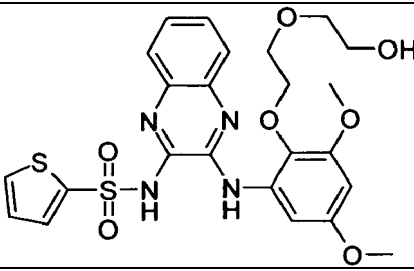
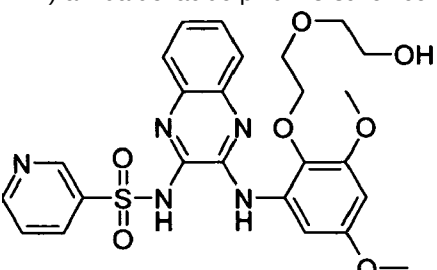
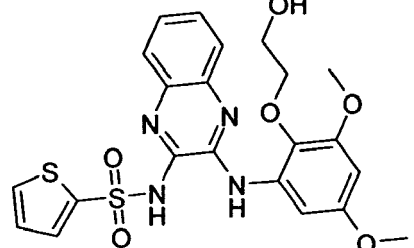
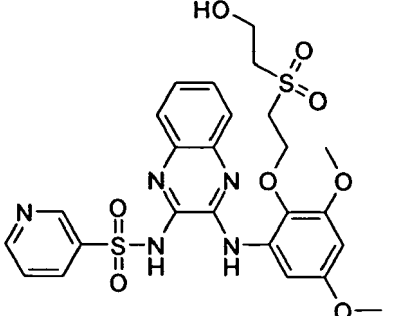
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
			
	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,47 (s, 1H), 8,26 (d, J = 2,8, 1H), 8,04 - 7,95 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 7,7, 1,6, 1H), 7,40 (pd, J = 7,2, 1,6, 2H), 6,41 (d, J = 2,8, 1H), 4,00 (t, J = 7,1, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,86 - 3,77 (m, 7H), 1,76 (q, J = 6,9, 2H), 1,10 (d, J = 6,2, 3H)		
"A44"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico 	2,19 / polar 1	515,56
"A45"	4-ciano-N-{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 	2,47 / polar 1	550,60
"A46"	2-ciano-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 	2,56 / polar 1	536,57
"A47"	(3-{3,5-dimetoxi-2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	2,26 / polar 1	559,61

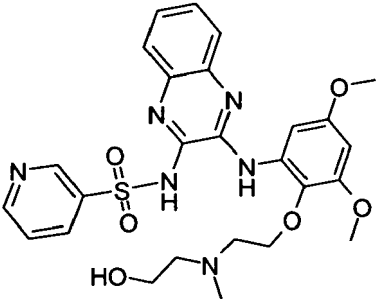
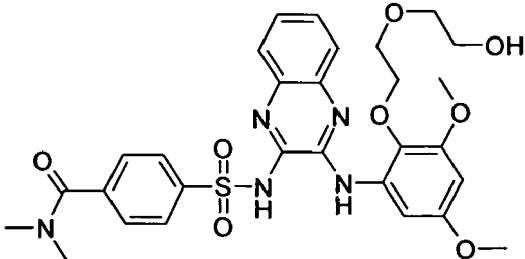
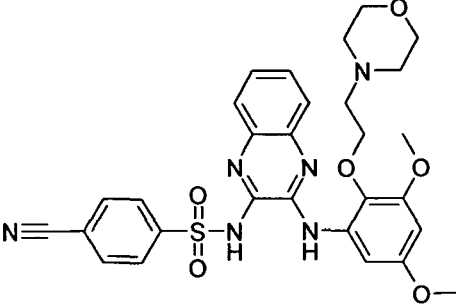
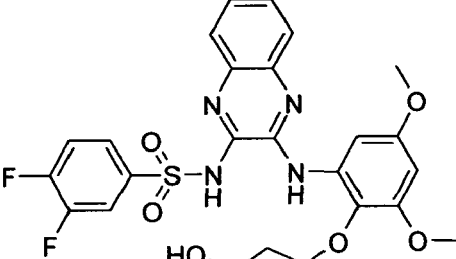
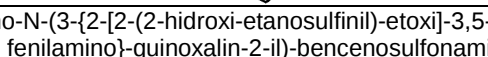
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
			
"A48"	4-ciano-N-(3-{3,5-dimetoxi-2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida 	2,56 / polar 1	580,63
"A49"	C,C,C-trifluoro-N-(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-metanosulfonamida 	2,40 / polar 1	533,49
"A50"	N-(4-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il-sulfamoil}-fenil)-acetamida 	2,23 / polar 1	568,62
"A51"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 5-ciano-tiofen-2-sulfónico 	2,44/ polar 1	542,60

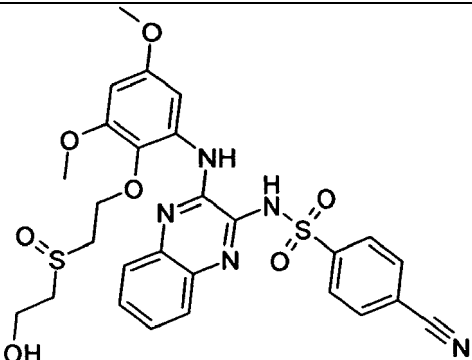
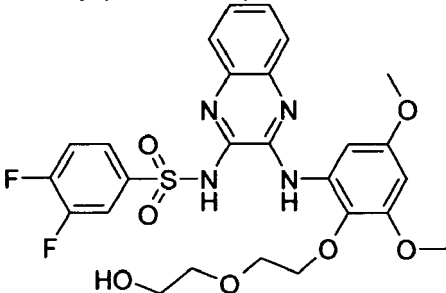
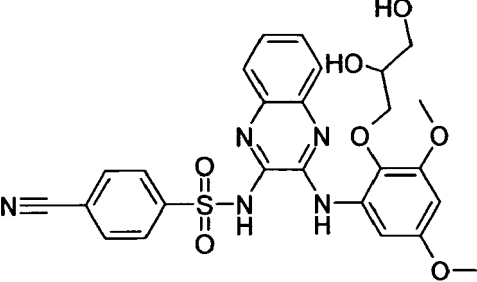
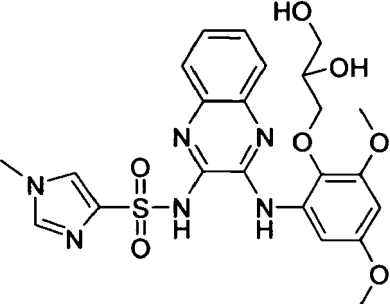
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
			
"A52"	{3-[2-(2-metanosulfinil-etoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	2,06 / polar 1	547,62
"A53"	4-fluoro-N-(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida 	2,41 / polar 1	559,58
"A54"	{3-[3,5-dimetoxi-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	1,7 / polar 1	570,63
"A55"	{3-[2-(2-metanosulfonil-etoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico	2,21 / polar 1	563,62

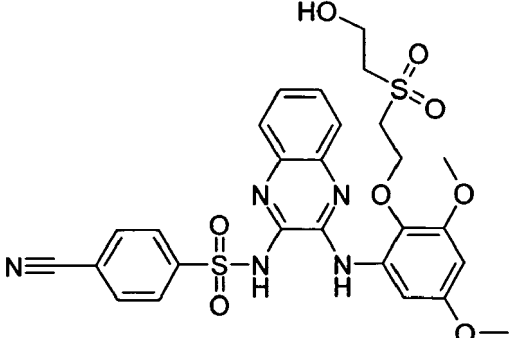
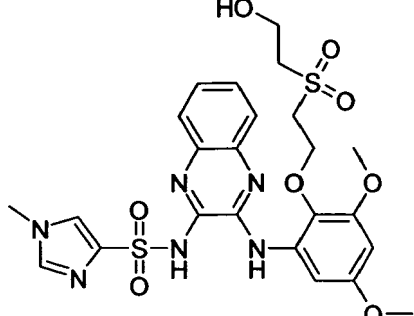
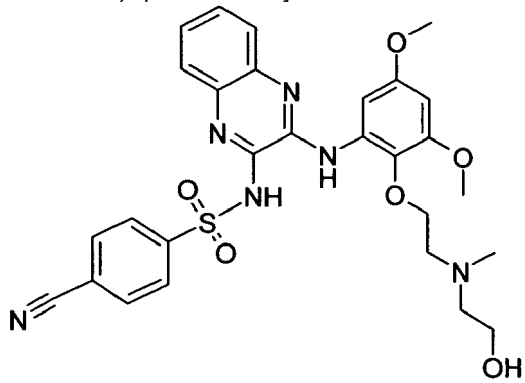
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
			
"A56"	(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-amida del ácido propan-1-sulfónico 	2,30 / polar 1	507,57
"A58"	N-(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida 	2,38 / polar 1	541,59
"A59"	(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-amida del ácido 5-ciano-tiofen-2-sulfónico 	2,38 / polar 1	572,63
"A60"	[3-(2-{2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido tiofen-2-sulfónico 	1,80 / polar 1	560,66

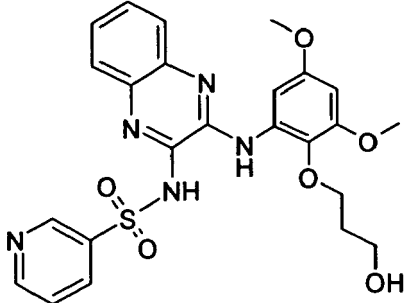
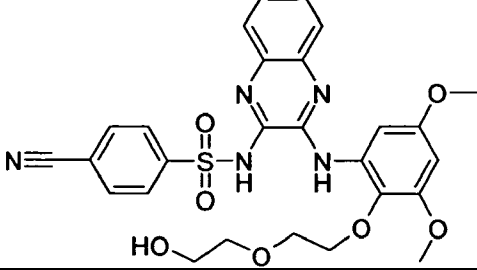
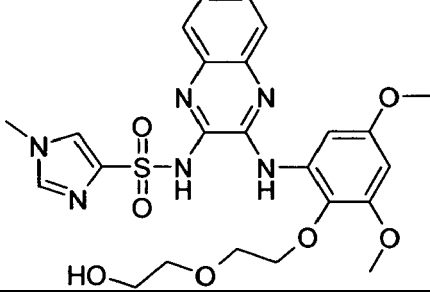
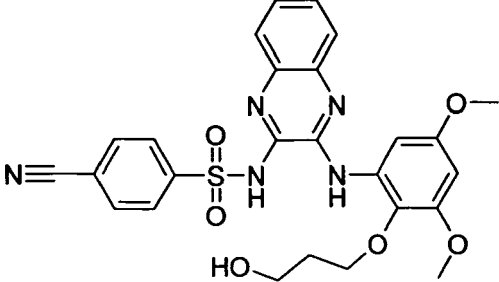
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
			
"A61"	N-(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-4-metoxi-bencenosulfonamida 	2,41 / polar 1	571,62
¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,23 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,06 - 8,01 (m, 2H), 8,00 - 7,96 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 1,8, 7,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,39 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,53 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 5,1 Hz, 2H)			
"A62"	N-[4-(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)sulfamoyl]-fenil]-acetamida 	2,18 / polar 1	598,64
¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,24 (d, J = 2,8, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,98 (dd, J = 1,7, 7,7, 1H), 7,83 (d, J = 8,8, 2H), 7,64 (dd, J = 1,7, 7,7, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 6,40 (d, J = 2,8, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,51 (t, J = 5,0, 2H), 3,44 (t, J = 5,2, 2H), 3,36 (t, J = 5,2, 2H), 3,37 (s, 3H)			
"A63"	3-ciano-N-(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida 	2,36 / polar 1	566,60
¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,59 (t, J = 1,5, 1H), 8,44 - 8,39 (m, 1H), 8,27 (d, J = 2,8, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 7,99 (dd, J = 1,5, 7,9, 1H), 7,84 (t, J = 7,9, 1H), 7,68 (dd, J = 1,5, 7,8, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 6,41 (d, J = 2,7, 1H), 4,07 (t, J = 4,8, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,52 (t, J = 4,8, 2H), 3,45 (t, J = 5,2, 2H), 3,38 (t, J = 5,2, 2H)			
"A64"	(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-amida del ácido tioen-2-sulfónico	2,35 / polar 1	547,62

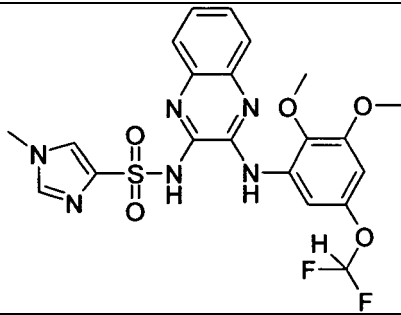
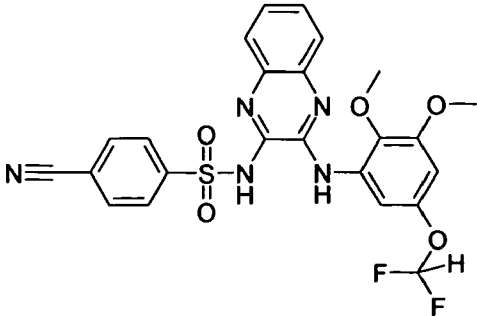
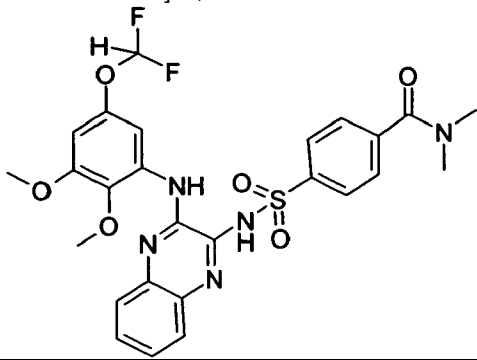
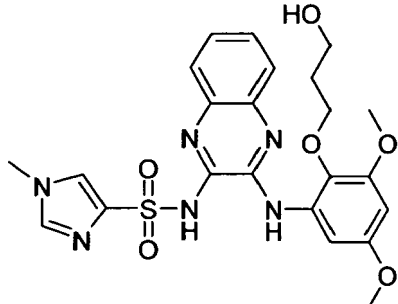
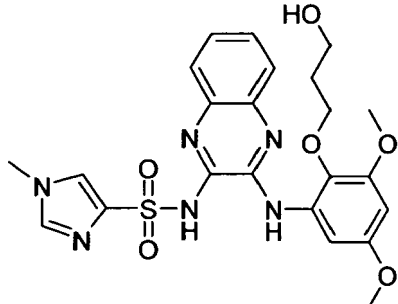
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
			
	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,25 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,66 (dd, J = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 3,9, 4,8 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,64 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,48 - 3,41 (m, 4H)		
"A65"	(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-amida del ácido piridin-3-sulfónico 	2,17 / polar 1	542,58
	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 9,41 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,97 (dd, J = 1,4, 5,2 Hz, 1H), 8,79 - 8,73 (m, 1H), 8,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 5,3, 8,1 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,43 (dtd, J = 1,5, 7,3, 16,8 Hz, 2H), 6,41 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,52 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 5,0 Hz, 2H)		
"A66"	{3-[2-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il)-amida del ácido tiofen-2-sulfónico 	2,39 / polar 1	503,56
	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,24 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 1,3, 3,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 1,5, 7,8 Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 3,8, 4,9 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,66 (t, J = 5,6 Hz, 2H)		
"A67"	(3-{2-[2-(2-hidroxi-etanosulfonil)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-amida del ácido piridin-3-sulfónico 	2,12 / polar 1	590,64
	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 9,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,00 (dd, J = 1,3, 5,2 Hz, 1H), 8,89-8,81 (m, 1H), 8,12 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 5,3, 8,1 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 7,51-7,38 (m, 2H), 6,46 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,87-3,81 (m, 5H), 3,50 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 5,9 Hz, 2H)		

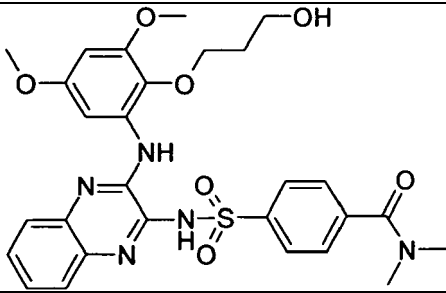
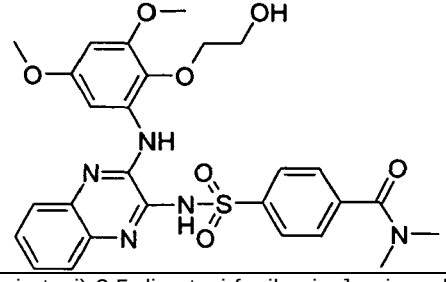
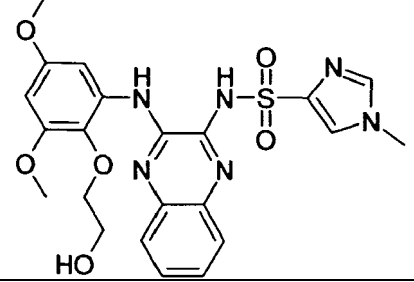
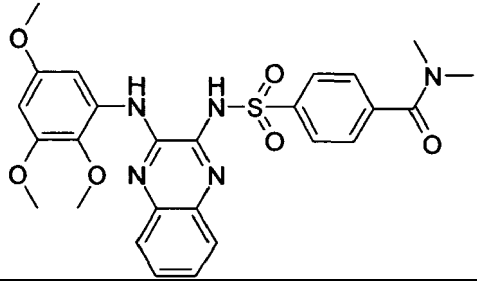
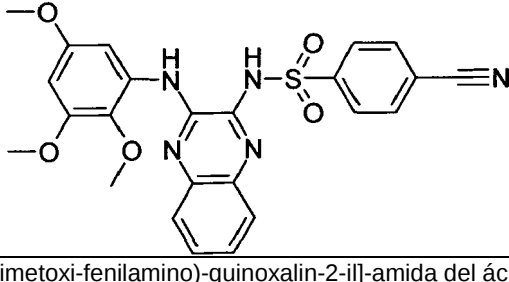
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
"A68"	[3-(2-{2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-etoxi}-3,5-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido piridin-3-sulfónico 	1,69 / polar 1	555,62
"A69"	4-(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)sulfamoil)-N,N-dimetil-benzamida 	2,18 / polar 1	612,67
¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,26 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,00 (dd, J = 1,5, 7,9 Hz, 1H), 7,71-7,61 (m, 3H), 7,47-7,37 (m, 2H), 6,41 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,53 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,93 (s, 3H)			
"A70"	4-ciano-N-{3-[3,5-dimetoxi-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 	1,88 / polar 1	591,65
¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,33-8,27 (m, 2H), 8,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,13 - 8,07 (m, 2H), 8,04 (dd, J = 1,5, 8,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,44 (dtd, J = 1,5, 7,3, 15,1 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 4,94 Hz, 2H), 4,06 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,25 (td, J = 3,5, 12,5 Hz, 2H)			
"A71"	3,4-difluoro-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 	2,55 / polar 1	547,54
"A72"	4-ciano-N-(3-{2-[2-(2-hidroxi-etanosulfonil)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida 	2,19 / polar 1	598,67

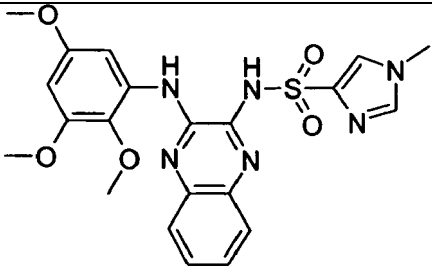
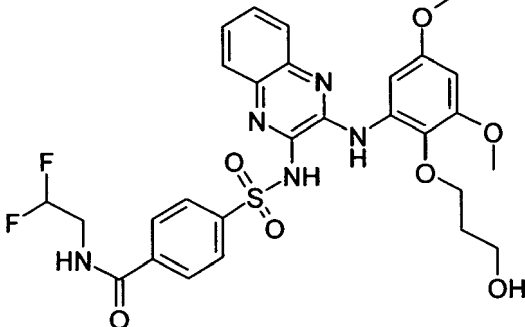
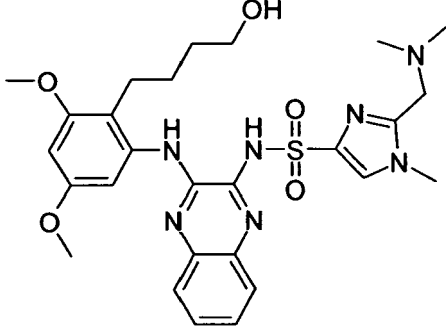
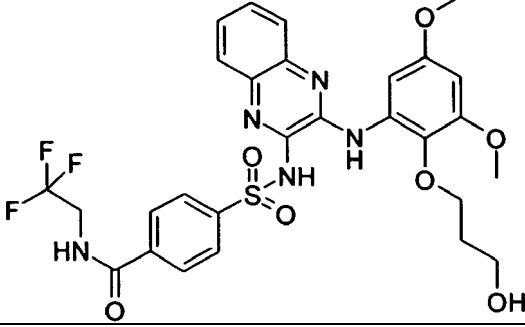
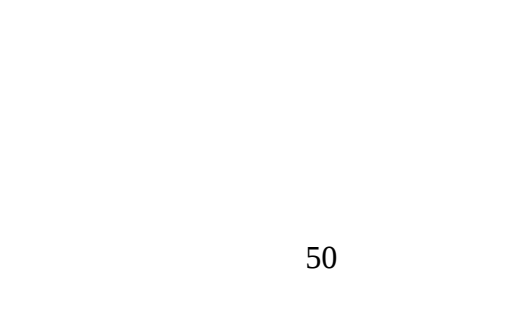
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
			
	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,27 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 1,3, 8,4 Hz, 2H), 8,00 (dd, J = 1,2, 7,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 6,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,28 (ddd, J = 5,5, 8,0, 10,7 Hz, 1H), 4,18 (dt, J = 5,6, 11,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (dt, J = 5,9, 12,3 Hz, 2H), 3,12 - 3,02 (m, 1H), 2,95 (ddd, J = 4,3, 7,8, 14,1 Hz, 2H), 2,83 (dt, J = 4,5, 13,2 Hz, 1H)		
"A73"	3,4-difluoro-N-(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida 	2,49 / polar 1	577,57
"A74"	4-ciano-N-{3-[2-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida 	2,26 / polar 1	552,57
	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,31 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,99 (dd, J = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 6,41 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 4,5, 10,3 Hz, 1H), 3,85 - 3,81 (m, 7H), 3,66 - 3,60 (m, 1H), 3,41 - 3,33 (m, 2H)		
"A75"	{3-[2-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	2,00 / polar 1	531,55
	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,62 (s, 1H), 8,22 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 7,92 (dd, J = 1,5, 7,9 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 1,5, 7,9 Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 6,44 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 4,4, 10,3 Hz, 1H), 3,89 - 3,85 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (td, J = 5,3, 10,0 Hz, 1H), 3,47 (qd, J = 5,3, 11,2 Hz,		

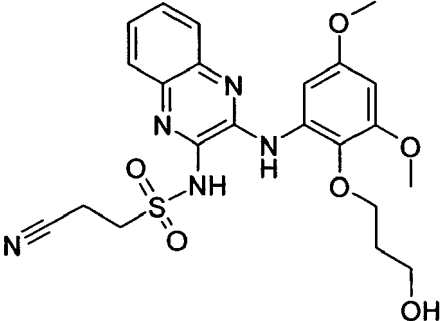
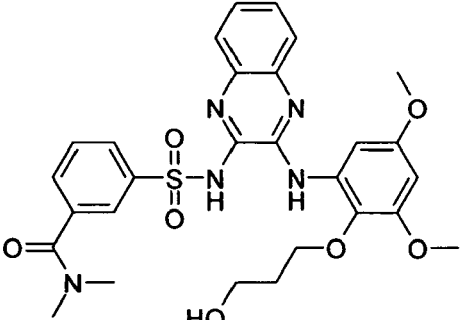
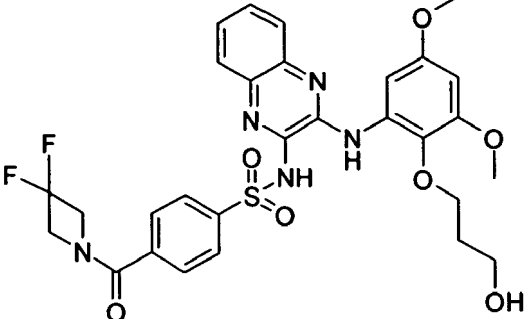
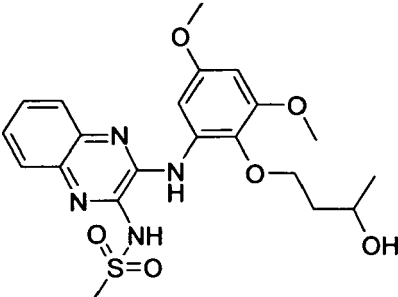
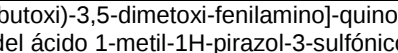
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
"A76"	2H) 4-ciano-N-(3-{2-[2-(2-hidroxi-etanosulfonil)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida 	2,33 / polar 1	614,66
	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,34 - 8,27 (m, 2H), 8,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,11 - 8,05 (m, 2H), 8,03 (dd, J = 1,6, 7,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 1,5, 7,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 6,44 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,86 - 3,82 (m, 5H), 3,44 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 5,9 Hz, 2H)		
"A77"	(3-{2-[2-(2-hidroxi-etanosulfonil)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	2,09 / polar 1	593,65
	¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,54 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,45 (pd, J = 1,6, 7,3 Hz, 2H), 6,45 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,89 - 3,86 (m, 5H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,57 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 6,0 Hz, 2H)		
"A78"	4-ciano-N-[3-(2-{2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-bencenosulfonamida  Formiato	1,84 / polar 1	579,64
"A79"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido piridin-3-sulfónico	2,22 / polar 1	512,55

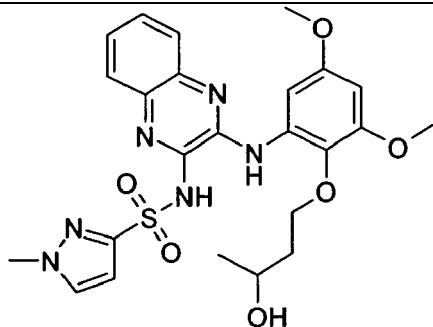
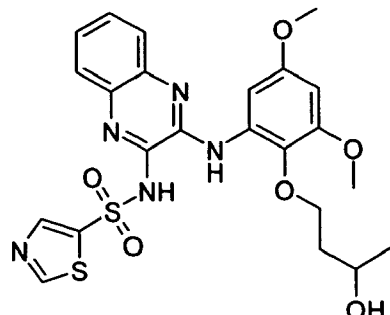
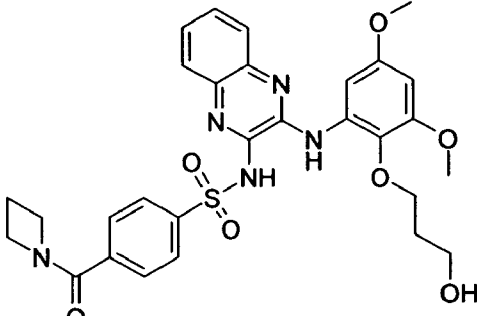
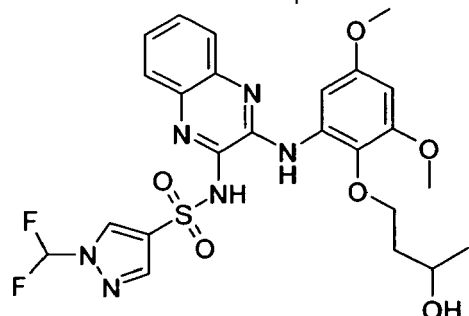
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
			
"A80"	4-ciano-N-(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida 	2,37 / polar 1	566,60
¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,33 - 8,26 (m, 2H), 8,25 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,16 - 8,07 (m, 2H), 8,01 (dd, J = 1,6, 7,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,43 (pd, J = 1,6, 7,3 Hz, 2H), 6,41 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,07 - 3,97 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,52 - 3,45 (m, 2H), 3,43 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 5,3 Hz, 2H)			
"A81"	{3-[2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	2,09 / polar 1	545,58
¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,52 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,91 - 7,87 (m, 1H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 6,42 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,66 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,49 - 3,39 (m, 4H)			
"A82"	4-ciano-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 	2,42 / polar 1	536,57
¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁): δ [ppm] 8,25 (m, 3H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,01 (dd, J = 1,5, 7,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,50 - 7,36 (m, 2H), 6,40 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,90 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,82 (d, J = 3,1 Hz, 6H), 3,40 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,59 (p, J = 6,6, 2H)			
"A83"	[3-(5-difluorometoxi-2,3-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico	2,39 / polar 1	507,5

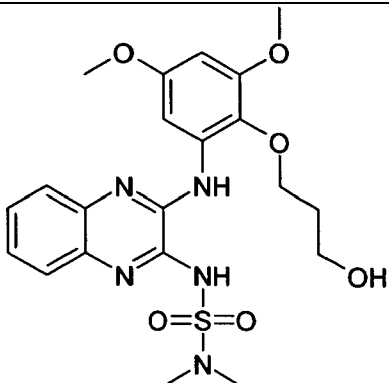
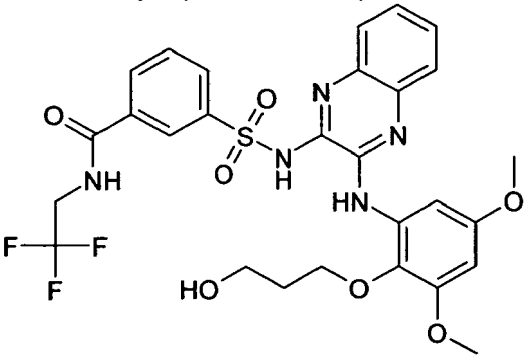
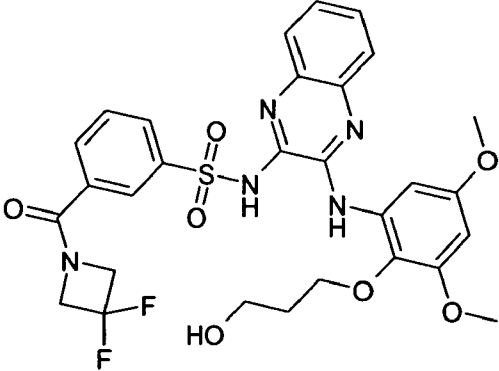
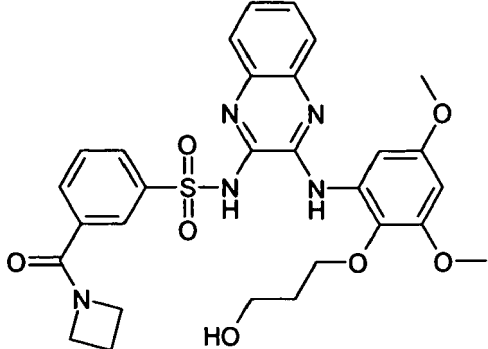
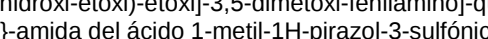
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
			
"A84"	4-ciano-N-[3-(5-difluorometoxi-2,3-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-bencenosulfonamida 	2,76 / polar 1	528,5
"A85"	4-[3-(5-difluorometoxi-2,3-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]sulfamoil]-N,N-dimetil-benzamida 	2,54 / polar 1	574,6
"A86"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	2,23 / polar 1	515,56
"A87"	4-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}sulfamoil]-N,N-dimetil-benzamida 	2,31 / polar 1	582,6

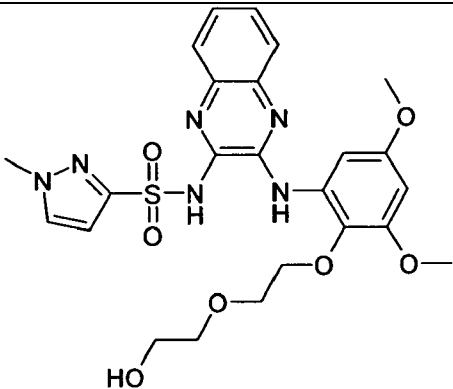
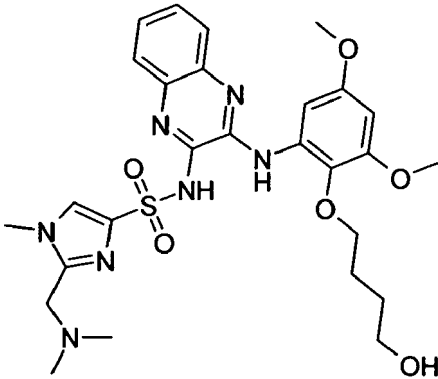
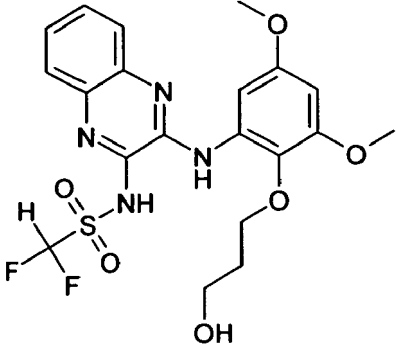
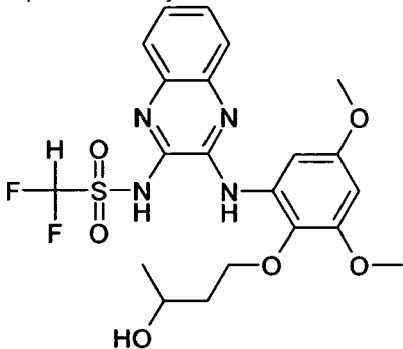
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
			
"A88"	4-{3-[2-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}N,N-dimetil-benzamida 	2,29 / polar 1	501,53
"A89"	{3-[2-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	2,18 / polar 1	501,53
"A90"	N,N-dimetil-4-[3-(2,3,5-trimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]sulfamoyl-benzamida 	2,33 / polar 2	538,6
"A91"	4-ciano-N-[3-(2,3,5-trimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-bencenosulfonamida 	2,62 / polar 1	492,52
"A92"	[3-(2,3,5-trimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico	2,26 / polar 1	471,50

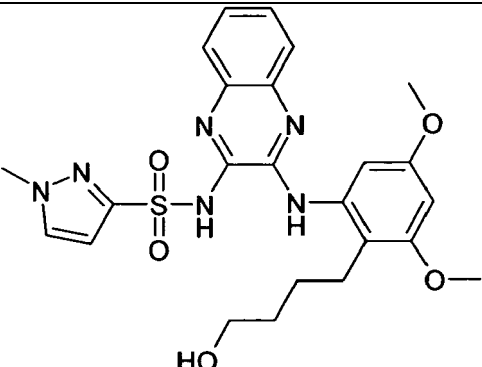
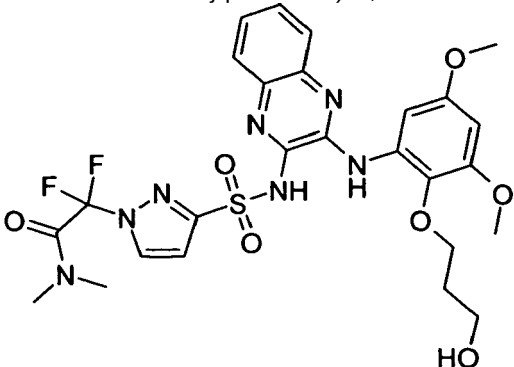
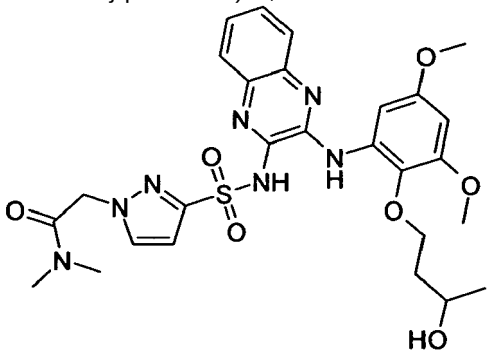
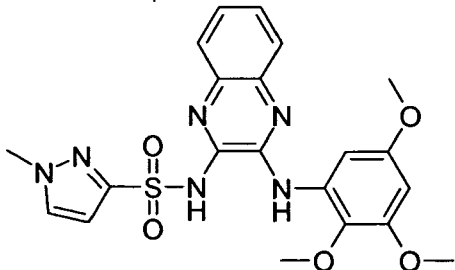
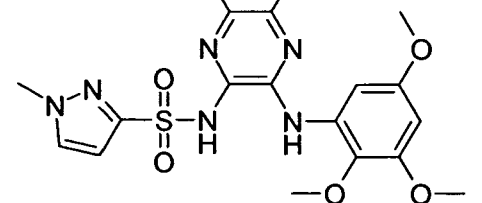
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
			
"A93"	N-(2,2-difluoro-etil)-4-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-ilsulfamoil}-benzamida 	2,37 / polar	618,6
"A94"	{3-[2-(4-hidroxi-butil)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 2-dimetilaminometil-1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	1,71 / polar	570,7
"A95"	4-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-ilsulfamoil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)-benzamida 	2,46 / polar	636,6
"A96"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 2-ciano-etanosulfónico 	2,21 / polar	488,5

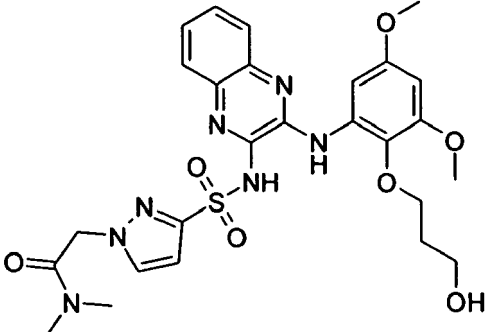
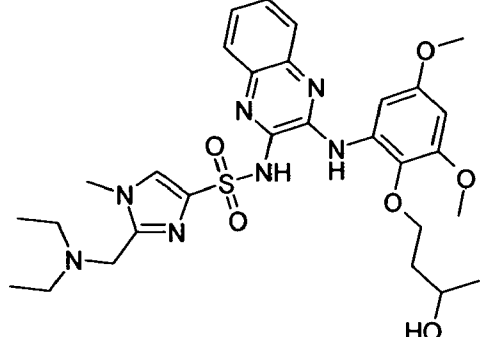
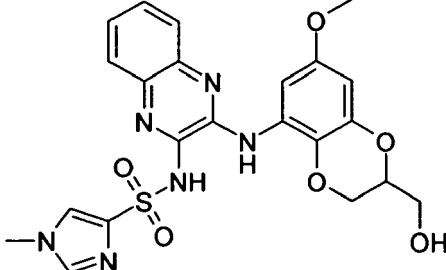
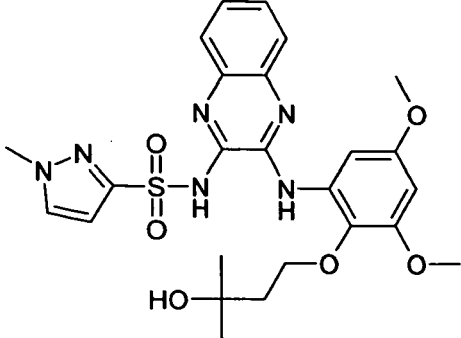
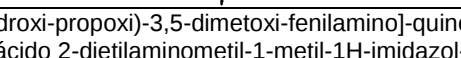
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
			
"A97"	3-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il-sulfamoil}-N,N-dimetil-benzamida 	2,26 / polar	582,6
"A98"	4-(3,3-difluoro-azetidin-1-carbonil)-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 	2,41 / polar	630,6
"A99"	N-{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-metanosulfonamida 	2,27 / polar	463,5
"A100"	{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-sulfónico 	2,33 / polar	529,6

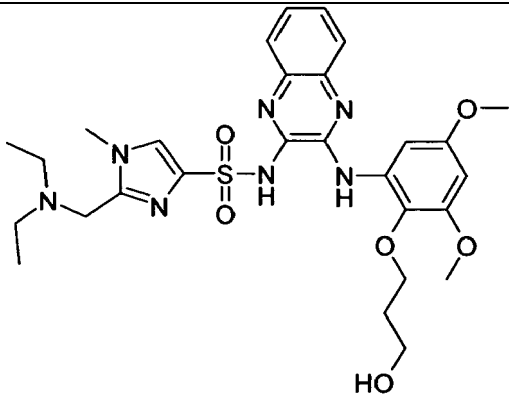
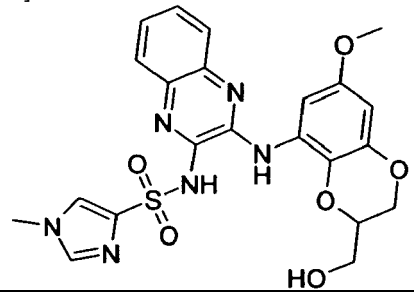
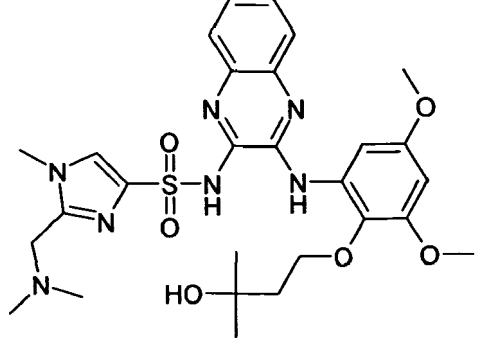
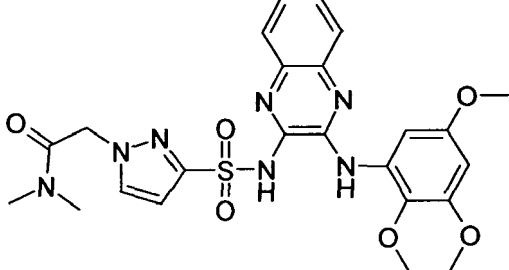
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
			
"A101"	{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido tiazol-5-sulfónico 	2,25 / polar	532,6
"A102"	4-(azetidin-1-carbonil)-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 	2,27 / polar	594,7
"A103"	{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-difluorometil-1H-pirazol-4-sulfónico 	2,45 / polar	565,6

N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
"A104"		2,35 / polar	478,5
"A105"	3-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il-sulfamoil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)-benzamida 	2,46 / polar	636,6
"A107"	3-(3,3-difluoro-azetidin-1-carbonil)-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 	2,10 / polar	630,6
"A108"	3-(azetidin-1-carbonil)-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 	2,27 / polar	594,7
"A112"	{3-[2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-sulfónico 	2,18 / polar	545,6

N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
			
"A113"	{3-[2-(4-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 2-dimetilaminometil-1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	1,73 / polar	586,7
"A114"	C,C-difluoro-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-metanosulfonamida 	2,35 / polar	485,5
"A115"	C,C-difluoro-N-{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-metanosulfonamida 	2,43 / polar	499,5
"A117"	{3-[2-(4-hidroxi-butil)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-sulfónico	2,28 / polar	513,6

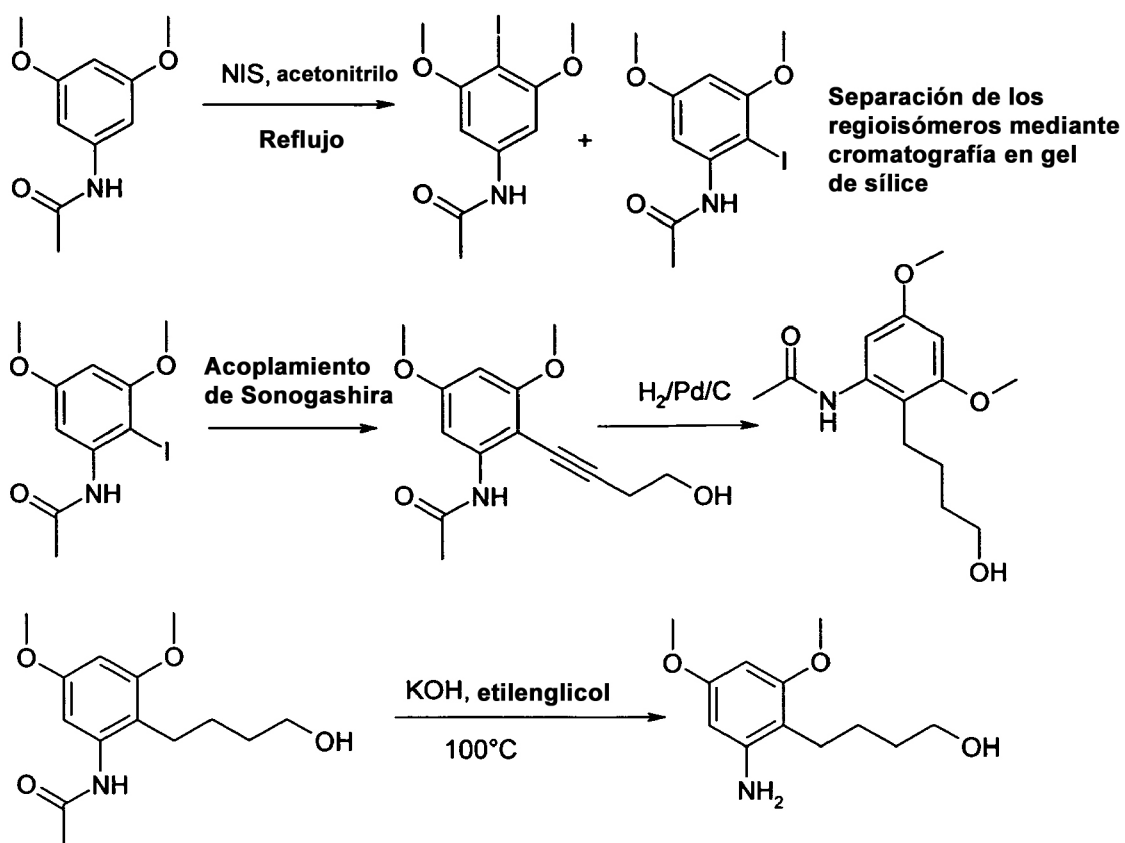
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
			
"A119"	2,2-difluoro-2-(3-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-ilsulfamoil}-pirazol-1-il)-N,N-dimetil-acetamida 	2,35 / polar	622,6
"A120"	2-(3-{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-ilsulfamoil}-pirazol-1-il)-N,N-dimetil-acetamida 	2,21 / polar	600,7
"A121"	[3-(2,3,5-trimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-sulfónico 	2,41 / polar	471,5
"A122"	2-(3-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-ilsulfamoil}-pirazol-1-il)-N,N-dimetil-acetamida 	2,14 / polar	586,6

N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
			
"A123"	{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 2-dietilaminometil-1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	1,76 / polar	614,7
"A124"	[3-(2-hidroxi-metil-7-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	2,06 / polar	499,5
"A125"	{3-[2-(3-hidroxi-3-metil-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-sulfónico 	2,37 / polar	543,6
"A126"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 2-dietilaminometil-1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	1,78 / polar	600,7

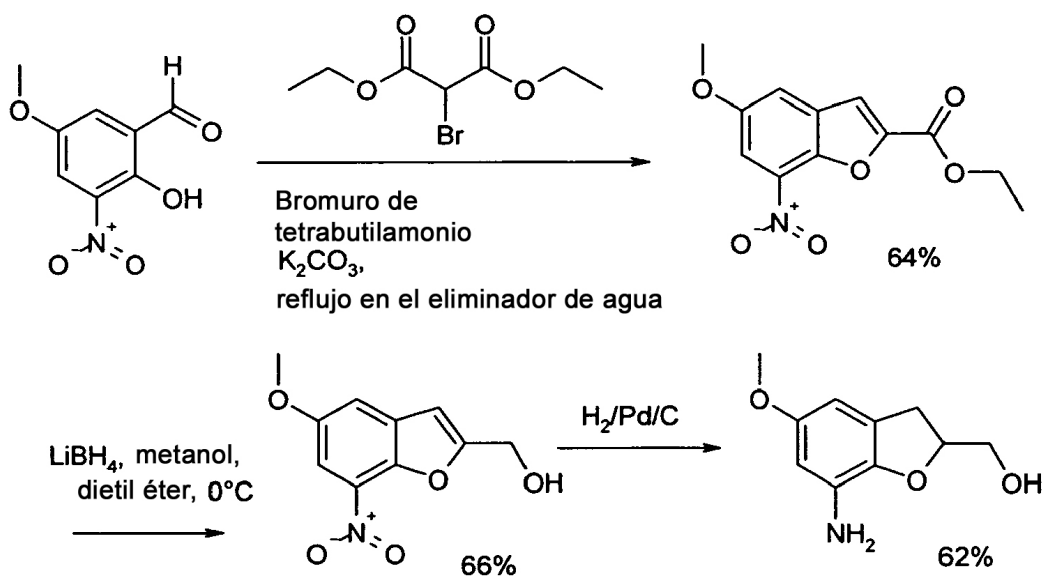
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
			
"A127"	[3-(3-hidroxi-metil-7-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	2,14 / polar	499,5
"A128"	{3-[2-(3-hidroxi-3-metil-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 2-dimetilaminometil-1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 	1,76 / polar	600,7
"A131"	N,N-dimetil-2-{3-[3-(2,3,5-trimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-sulfamoil}-pirazol-1-il}-acetamida 	2,29 / polar	542,6

Ejemplos para la preparación de componentes de amina:

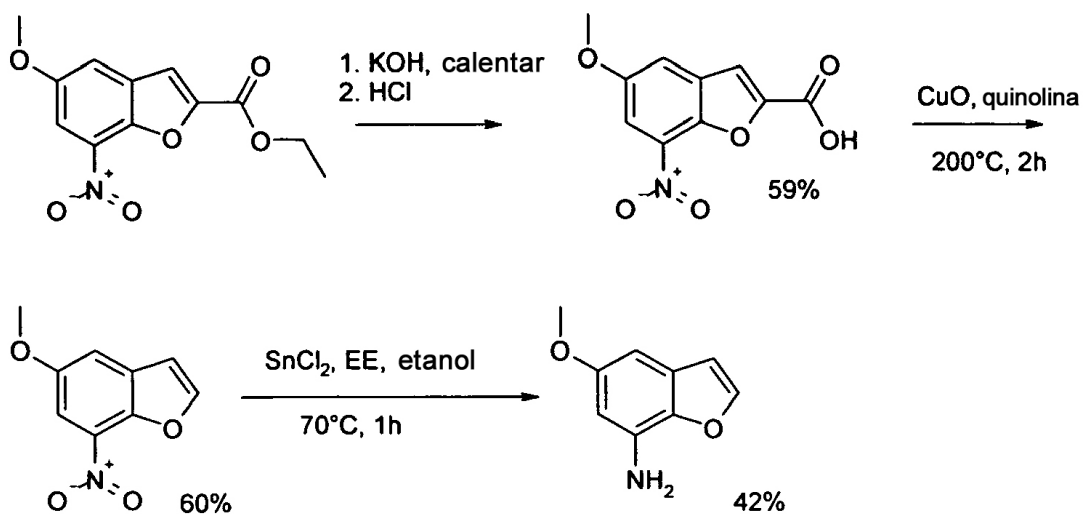
Preparación del componente de anilina para "A6", "A7":



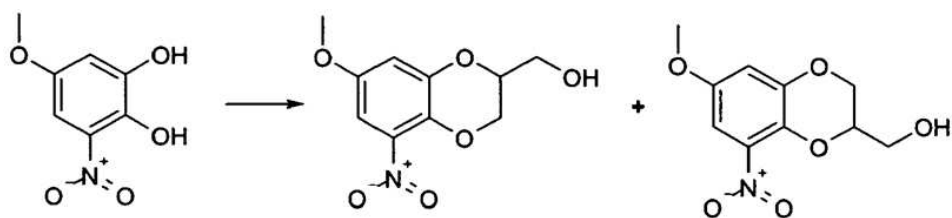
Preparación del componente de anilina para "A5":



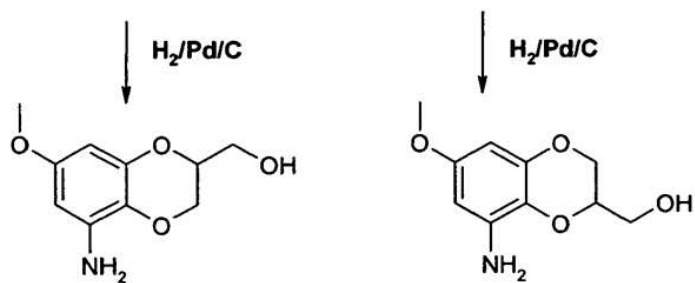
Preparación del componente de anilina para "A15" y "A16":



Preparación del componente de anilina para "A124" y "A127":

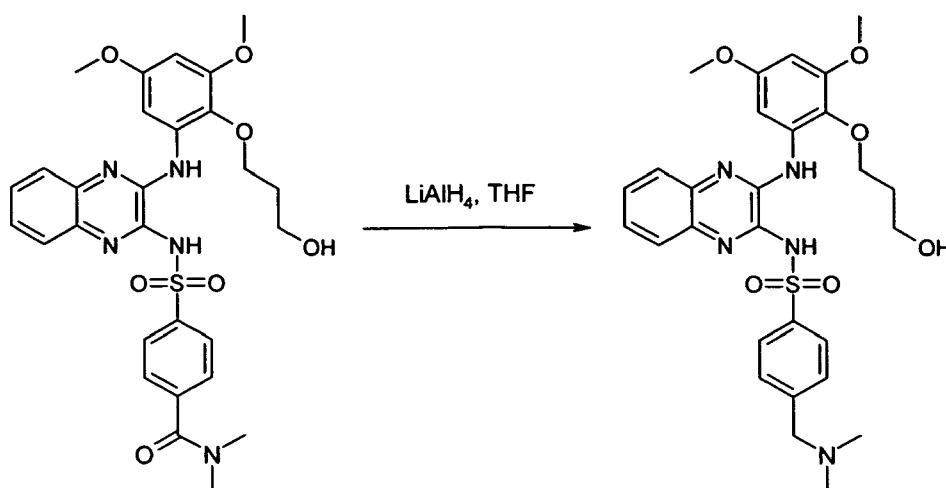


Separación cromatográfica de los regioisómeros



Ejemplo 4

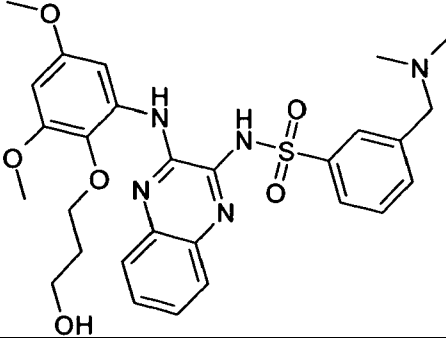
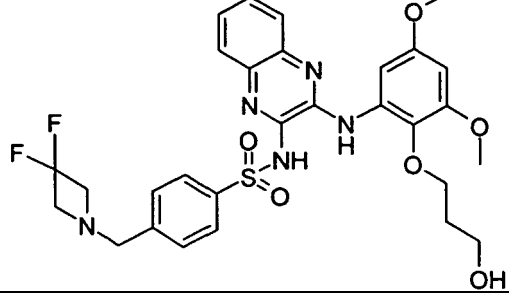
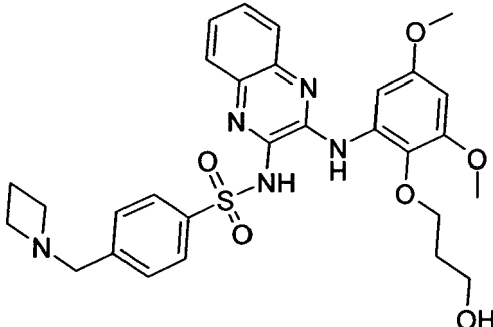
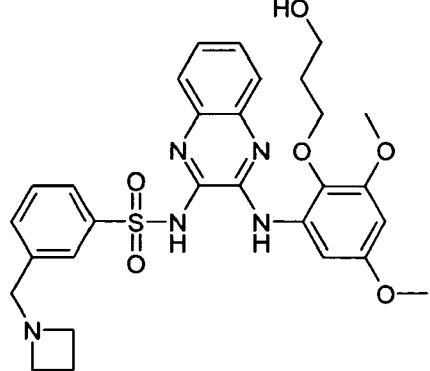
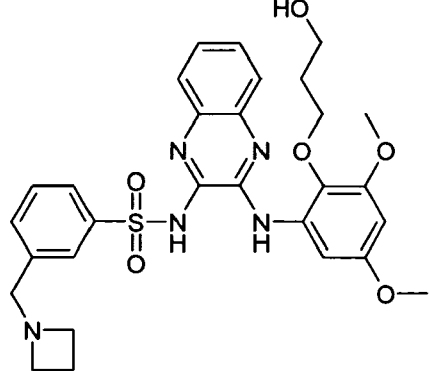
- 5 Preparación de 4-dimetilaminometil-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida ("A38")

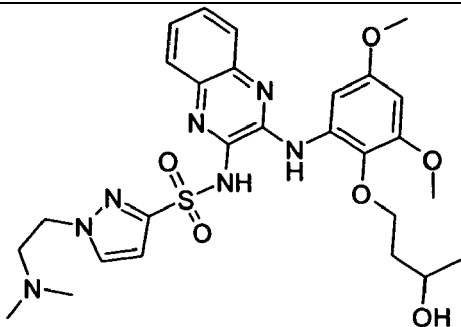
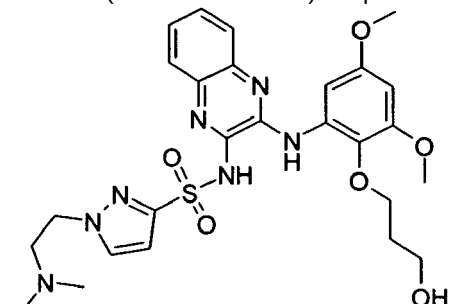


En un matraz de múltiples bocas calentado se mezclan 200 mg de 4-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida, disuelta en aproximadamente 10 ml de THF, a 0°C (baño de hielo) con en total 4 equivalentes de LiAlH₄, disuelto en THF, y se agita a TA, hasta que el educto se ha transformado casi por completo (varias horas, control con HPLC). La mezcla de reacción se extingue mediante la adición de 5 ml de metanol. La disolución se acidifica, hasta que se disuelve todo, se concentra un poco y se purifica mediante HPLC preparativa sobre gel de sílice RP18 (acetonitrilo, agua). Se obtienen 75 mg de 4-dimetilaminometil-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida como sólido amarillo (rendimiento: 36%); EM-FAB (M+H⁺) = 568,2; R_f (método polar): 1,85 min.

De manera análoga se obtienen los siguientes compuestos:

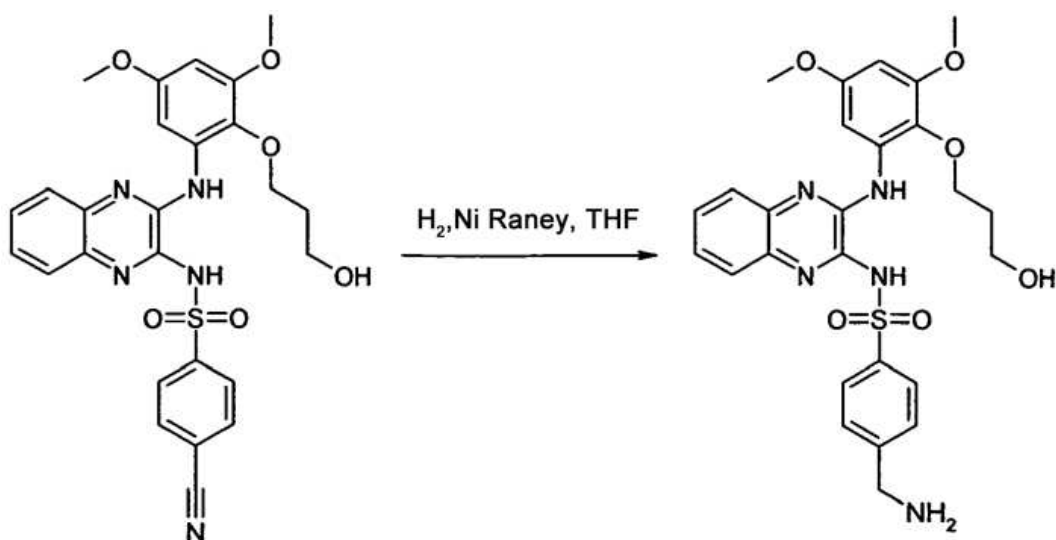
N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
"A23"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-4-sulfónico	1,76 / polar 1	572,65
"A57"	4-dimetilaminometil-N-(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida clorhidrato	1,76 / polar 1	598,68
¹ H-RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ + TFA-d ₁) δ 8ppm] 8,25 (d, J = 2,8, 1 H), 8,20 (d, J = 8,3, 2H), 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,3, 2H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 6,40 (d, J = 2,8, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,07 - 3,98 (m, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,54 - 3,47 (m, 2H), 3,43 (t, J = 5,2, 2H), 3,37 (t, J = 5,2, 2H), 2,79 (s, 6H)			

N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
"A109"	3-dimetilaminometil-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 	1,79 / polar	568,7
"A110"	4-(3,3-difluoro-azetidin-1-ilmetil)-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 	2,30 / polar	616,7
"A111"	4-azetidin-1-ilmetil-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 	1,78 / polar	580,7
"A116"	3-azetidin-1-ilmetil-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 	1,80 / polar	580,7
"A129"	{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-3-sulfónico 	1,77 / polar	586,7

N.º de compuesto	Nombre y/o estructura	HPLC R _f [min] / método	EM-FAB [M+H] ⁺
			
"A130"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-3-sulfónico 	1,74 / polar	572,7

Ejemplo 5

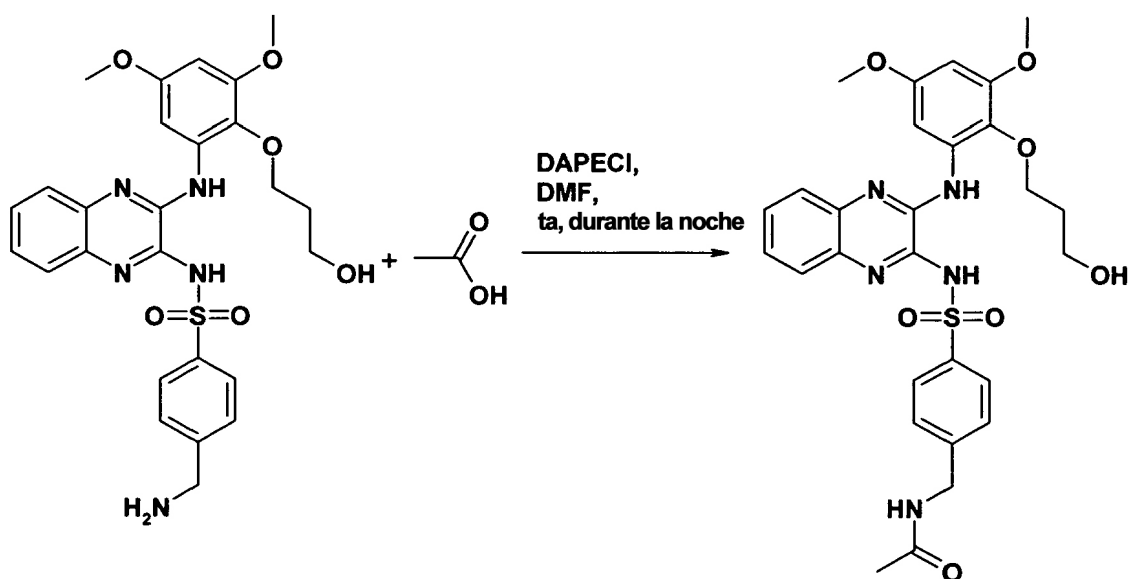
Preparación de 4-aminometil-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida ("A106")



- 5 En un dispositivo de presión adecuado se hidrogenan 1,15 g de 4-ciano-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida en 5 ml de THF y 12 ml de disolución de amoníaco metanólica (10%) en presencia de 1,00 g de catalizador de níquel Sponge (Johnson-Matthey) a 50°C y 5 bar durante 17 horas. El catalizador se extrae mediante filtración, se vuelve a lavar con mucho MeOH y THF y se concentra el filtrado completo. Se obtienen 819 mg de 4-aminometil-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida con un contenido del 82,4% (rendimiento: 59,4%); EM-FAB (M+H⁺) = 540,2; R_f (método polar): 1,75 min.
- 10

Ejemplo 6

Preparación de N-(4-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il]-sulfamoil}-bencil)-acetamida ("A132")



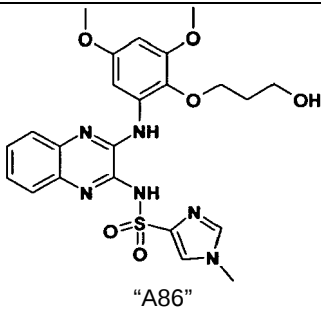
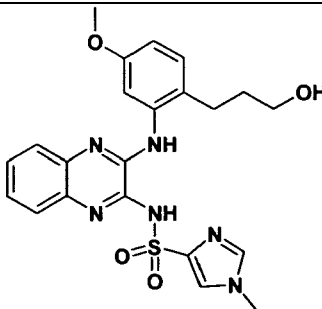
- 5 En un tubo de vidrio con tapón de rosca se agitan 100 mg de 4-aminometil-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il]-bencenosulfonamida (contenido: 82%), 37 mg de DAPECI y 8,7 μ l de ácido acético en 1 ml de DMF durante la noche a TA. La disolución de reacción se vierte sobre agua y se succiona el sedimento precipitado. La purificación mediante HPLC preparativa sobre gel de sílice RP18 (acetonitrilo, agua) da lugar a en total 39 mg de N-(4-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il]-sulfamoil}-bencil)-acetamida (rendimiento: 41%); EM-FAB ($M+H^+$) = 582,2; R_f (método polar): 2,19 min.

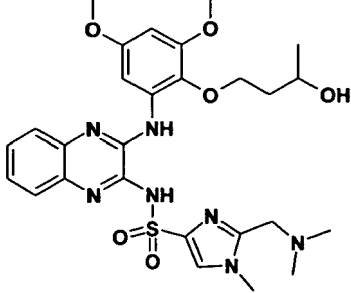
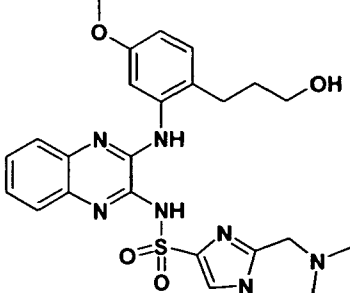
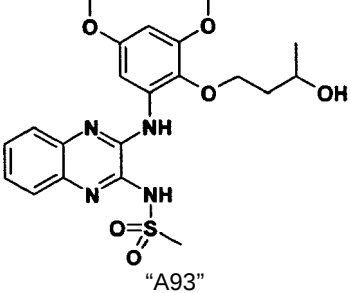
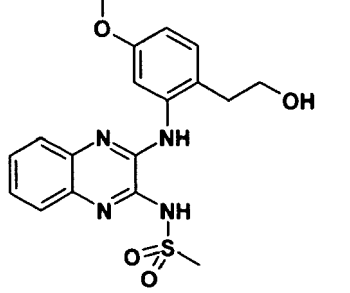
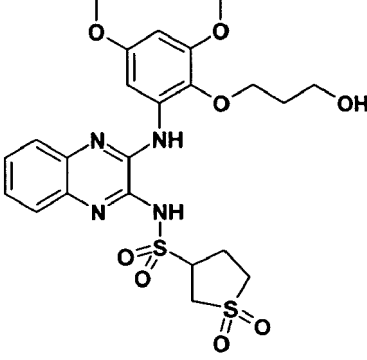
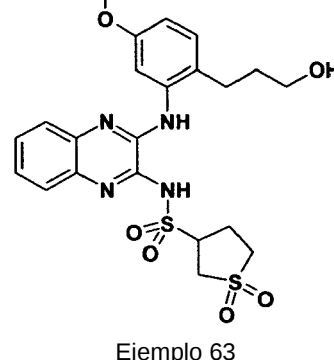
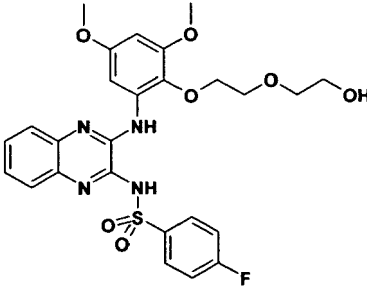
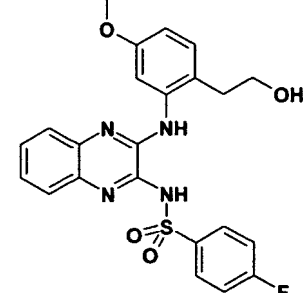
10 Datos farmacológicos

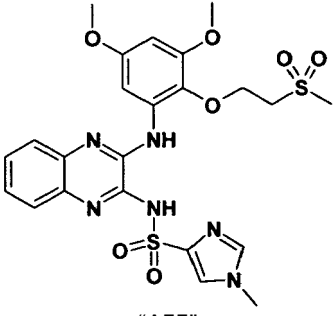
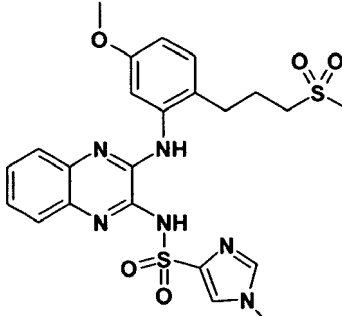
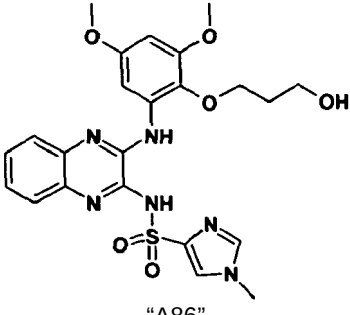
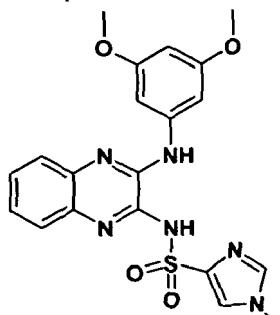
Inhibición de PI3-quinasa

En comparación con otros derivados de quinoxalina, que se dan a conocer en el documento WO 2008/101979, los compuestos según la invención presentan propiedades inhibitoras mejoradas con respecto a PI3-quinasa.

Tabla 2

N.º de compuesto	CI ₅₀ (célula)	Compuestos del documento WO 2008/10197	CI ₅₀ (célula)
 "A86"	96 nM	 Ejemplo 28	370 nM

N.º de compuesto	Cl ₅₀ (célula)	Compuestos del documento WO 2008/10197	Cl ₅₀ (célula)
 "A28"	4,6 nM	 Ejemplo 47	1100 nM
 "A93"	38 nM	 Ejemplo 37	4900 nM
 "A35"	53 nM	 Ejemplo 63	970 nM
 "A53"	1,4 nM	 Ejemplo 36	290 nM

N.º de compuesto	Cl ₅₀ (célula)	Compuestos del documento WO 2008/10197	Cl ₅₀ (célula)
 "A55"	86 nM	 Ejemplo 68	2600 nM
 "A86"	96 nM	 (Sustancia de comparación del documento WO 2007/023186)	985 nM

Inhibición de PI3-cinasa

Tabla 3

N.º de compuesto	Cl ₅₀ (enzima)	Cl ₅₀ (célula)	N.º de compuesto	Cl ₅₀ (enzima)	Cl ₅₀ (célula)
"A1"		B	"A46"		
"A2"		B	"A47"		A
"A3"		A	"A48"		A
"A4"		B	"A49"		A
"A5"		B	"A50"		A
"A6"		A	"A51"		A
"A7"		B	"A52"		B
"A8"			"A53"		A
"A9"		B	"A54"		B
"A10"		B	"A55"		A
"A11"		B	"A56"		B
"A12"		B	"A57"		B
"A13"		B	"A58"		A
"A14"		B	"A59"		A
"A15"		C	"A60"		A
"A16"		C	"A61"		B
"A17"		C	"A62"		B
"A18"		C	"A63"		B
"A19"			"A64"		A
"A20"			"A65"		B
"A21"		C	"A66"		A
"A22"		A	"A67"		B
"A23"		B	"A68"		B
			"A69"		B
"A25"		B	"A70"		A
"A26"		B	"A71"		A
"A27"		B	"A72"		A
"A28"		A	"A73"		B
"A29"		A	"A74"		A

"A30"		A	"A75"		B
"A31"		B	"A76"		A
"A32"		B	"A77"		B
"A33"		B	"A78"		A
"A34"		B	"A79"		B
"A35"		A	"A80"		A
"A36"		A	"A81"		B
			"A82"		A
"A38"		A	"A86"		A
"A39"		A	"A88"		B
"A40"		A	"A89"		A
"A41"		A	"A90"		B
"A42"		A	"A91"		A
"A43"		B	"A92"		B
"A44"		A	"A93"		B
"A45"		A	"A94"		B
"A95"		B	"A114"		B
"A96"		B	"A115"		A
"A97"		B	"A116"		A
"A98"		B	"A117"		A
"A99"		A	"A118"		B
"A100"		A	"A119"		B
"A101"		A	"A120"		A
"A102"		A	"A121"		A
"A103"		A	"A122"		A
"A104"		A	"A123"		B
"A105"		B	"A124"		B
"A106"		A	"A125"		A
"A107"		B	"A126"		B
"A108"		B	"A127"		B
"A109"		A	"A128"		B
"A110"		A	"A129"		A
"A111"		B	"A130"		A
"A112"		B	"A131"		A
"A113"		B	"A132"		A

Cl₅₀: 1 nM - 0,1 µM = A

0,1 µM - 10 µM = B

> 10 µM = C

Los siguientes ejemplos se refieren a fármacos:

Ejemplo A: Viales para inyección

- 5 Se ajusta una disolución de 100 g de un principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 y 5 g de hidrogenofosfato de disodio en 3 l de agua destilada dos veces con ácido clorhídrico 2 N a pH 6,5, se filtra de manera estéril, se introduce en viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se cierra de manera estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

- 10 Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo C: Disolución

Se prepara una disolución a partir de 1 g de un principio activo de fórmula I según la reivindicación 1, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua destilada dos

veces. Se ajusta a pH 6,8, se llena hasta 1 l y se esteriliza mediante radiación. Esta disolución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Ungüento

5 Se mezclan 500 mg de un principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

Se comprime una mezcla de 1 kg de principio activo de fórmula I según la reivindicación 1, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de la manera habitual para dar comprimidos, de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

10 **Ejemplo F: Grageas**

De manera análoga al ejemplo E se comprimen comprimidos, que a continuación se recubren de la manera habitual con un recubrimiento de sacarosa, fécula de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

15 Se introducen 2 kg de principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 de la manera habitual en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

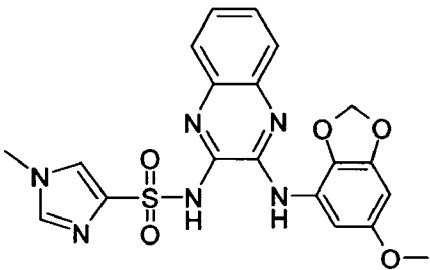
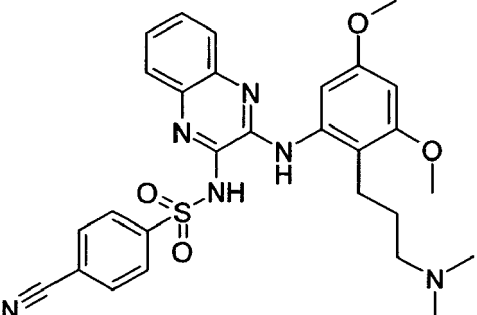
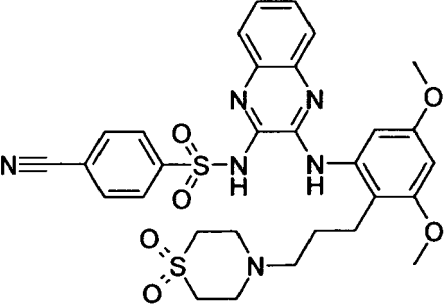
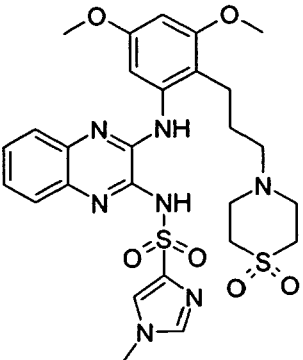
Ejemplo H: Ampollas

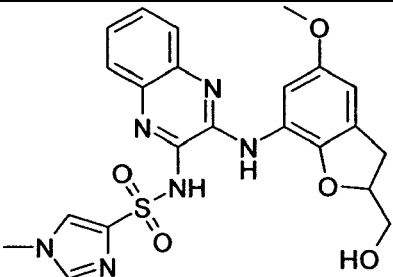
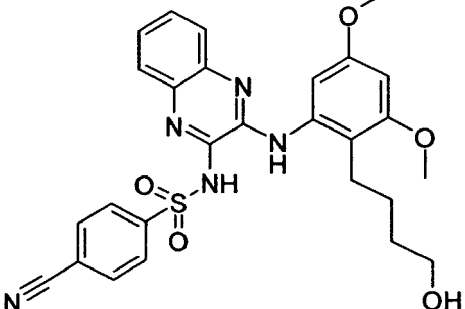
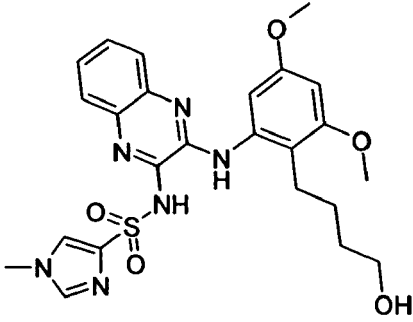
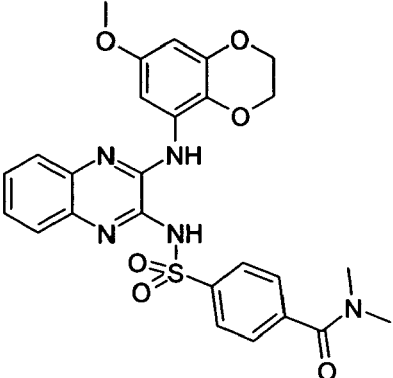
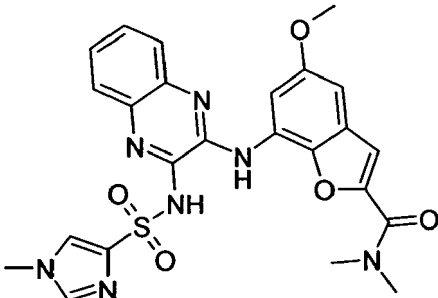
Se filtra de manera estéril una disolución de 1 kg de principio activo de fórmula I según la reivindicación 1 en 60 l de agua destilada dos veces, se introduce en ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se cierra de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

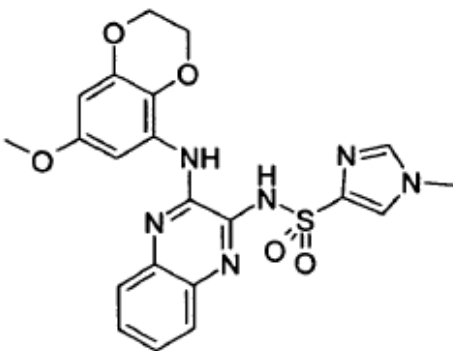
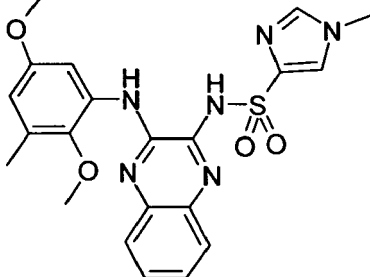
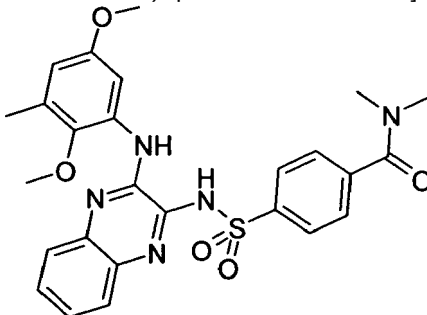
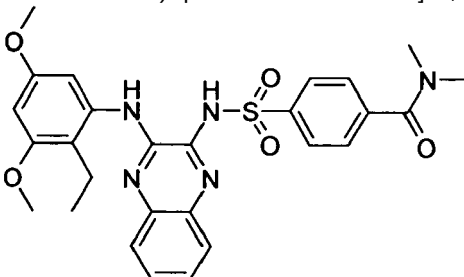
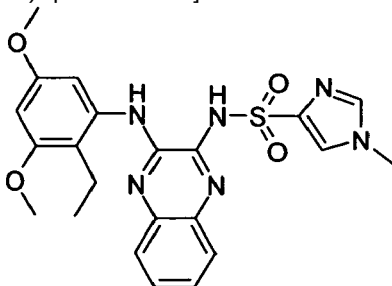
20

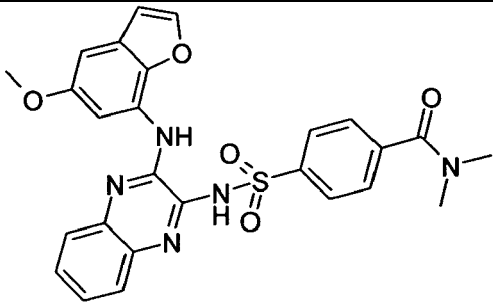
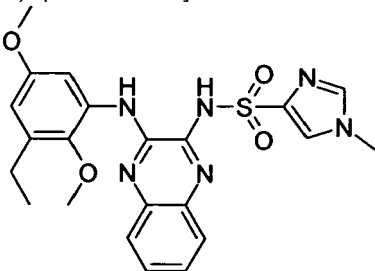
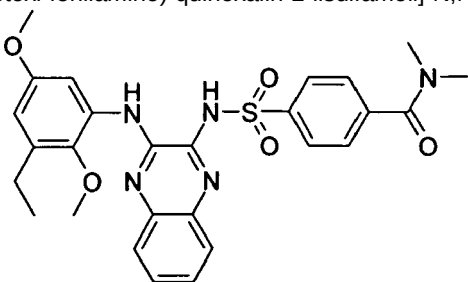
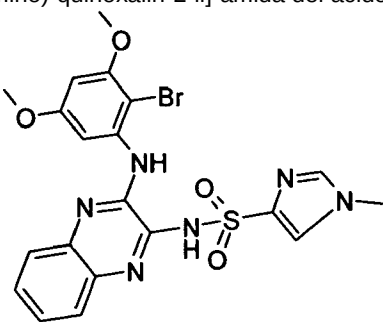
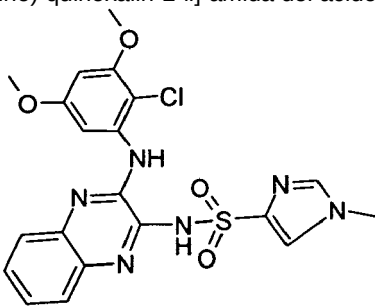
REIVINDICACIONES

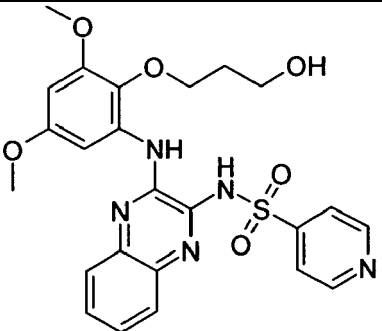
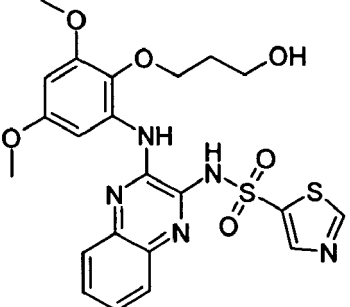
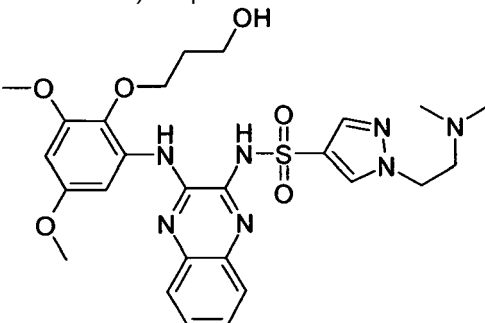
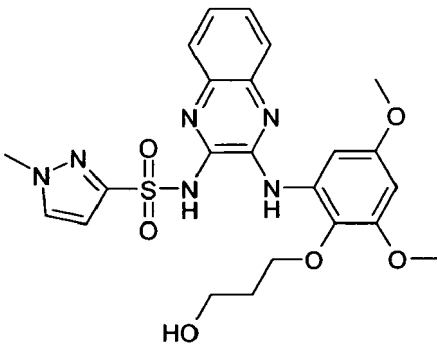
1. Compuestos, seleccionados del grupo

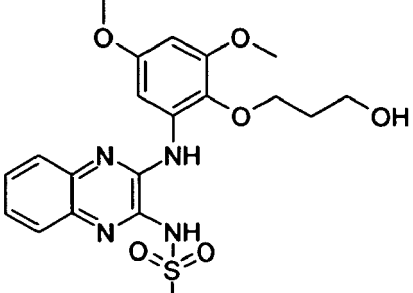
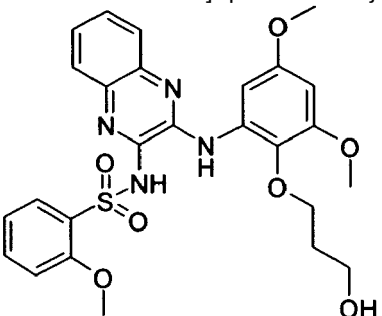
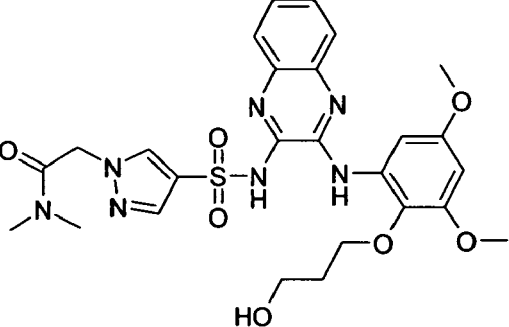
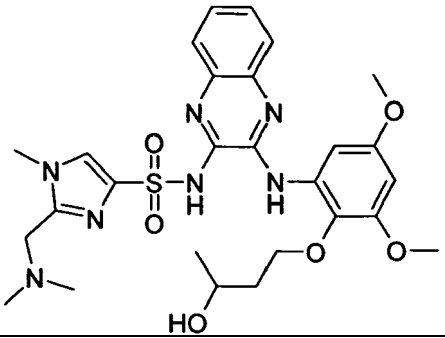
N.º	Nombre y/o estructura
"A1"	[3-(6-metoxi-benzo[1,3]dioxol-4-ilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A2"	4-ciano-N-{3-[2-(3-dimetilamino-propil)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 
"A3"	4-ciano-N-{3-[2-[3-(1,1-dioxo-1-lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-propil]-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 
"A4"	(3-[2-[3-(1,1-dioxo-1-lambda*6*-tiomorfolin-4-il)-propil]-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A5"	[3-(2-hidroximetil-5-metoxi-2,3-dihidro-benzofuran-7-ilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico

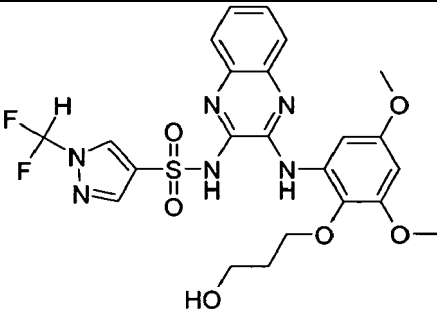
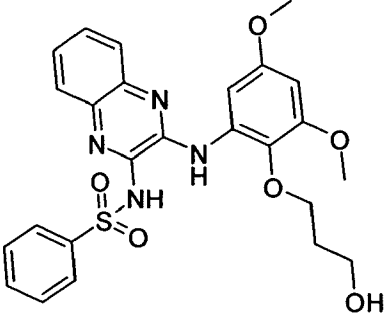
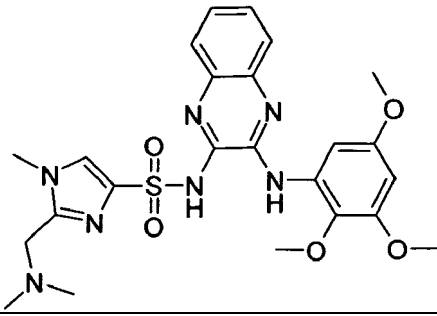
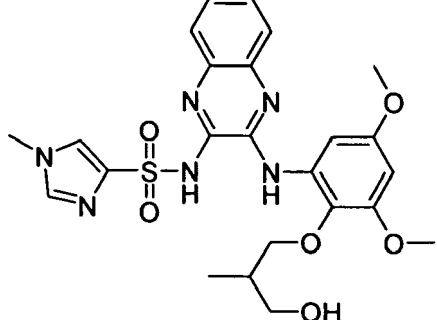
N.º	Nombre y/o estructura
	
"A6"	4-ciano-N-{3-[2-(4-hidroxi-butil)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 
"A7"	{3-[2-(4-hidroxi-butil)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A8"	4-[3-(7-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamino)-quinoxalin-2-ilsulfamoil]-N,N-dimetil-benzamida 
"A9"	dimetilamida del ácido 5-metoxi-7-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-quinoxalin-2-ilamino]-benzofuran-2-carboxílico 

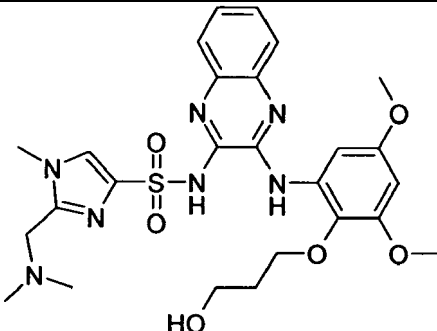
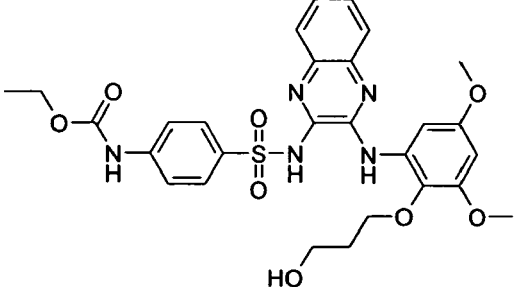
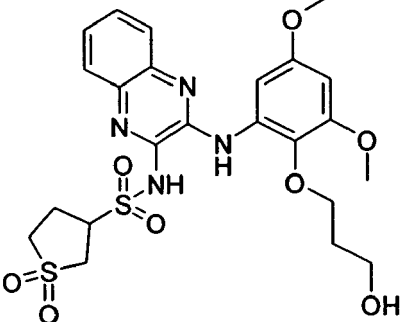
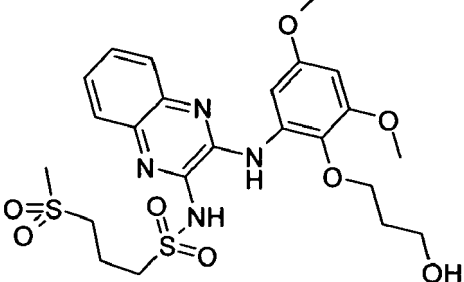
N.º	Nombre y/o estructura
"A10"	[3-(7-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A11"	[3-(2,5-dimetoxi-3-metil-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A12"	4-[3-(2,5-dimetoxi-3-metil-fenilamino)-quinoxalin-2-ilsulfamoil]-N,N-dimetil-benzamida 
"A13"	4-[3-(2-etil-3,5-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-ilsulfamoil]-N,N-dimetil-benzamida 
"A14"	[3-(2-etil-3,5-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A15"	4-[3-(5-metoxi-benzofuran-7-ilamino)-quinoxalin-2-ilsulfamoil]-N,N-dimetil-benzamida

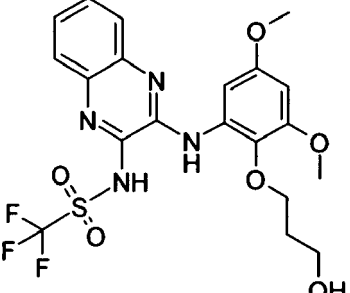
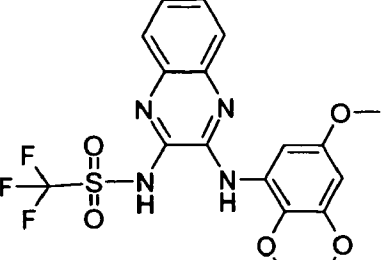
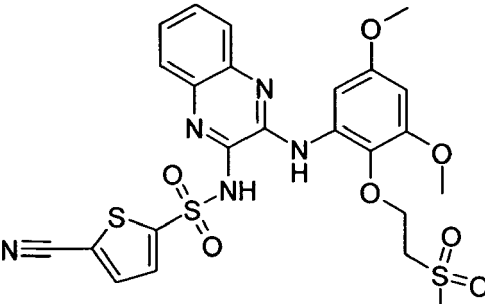
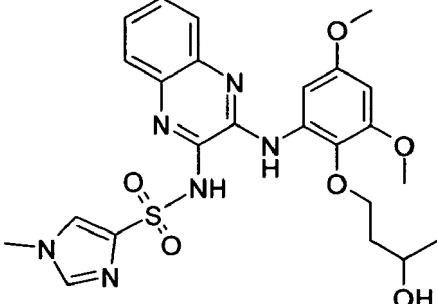
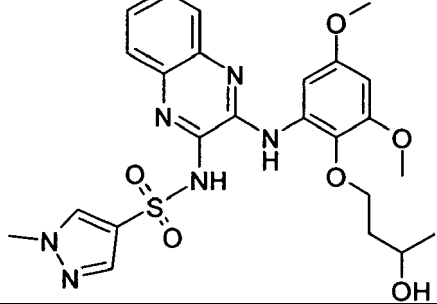
N.º	Nombre y/o estructura
	
"A16"	[3-(5-metoxi-benzofuran-7-ilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico
"A17"	[3-(3-etil-2,5-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A18"	4-[3-(3-etil-2,5-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]sulfamoil]-N,N-dimetil-benzamida 
"A19"	[3-(2-bromo-3,5-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A20"	[3-(2-cloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A21"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido piridin-4-sulfónico

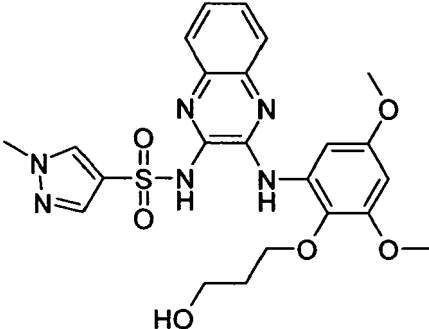
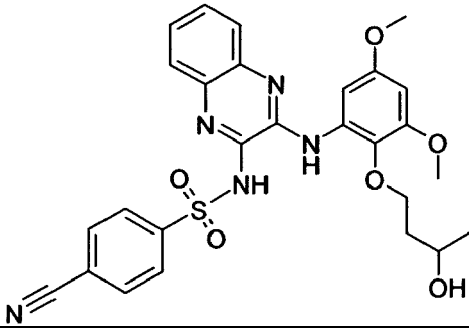
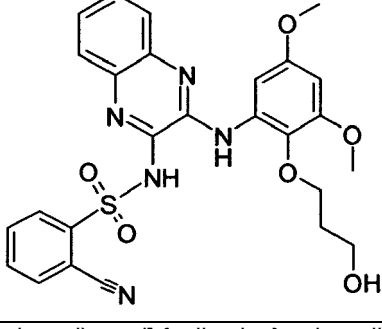
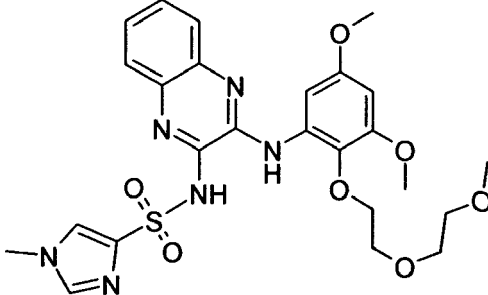
N.º	Nombre y/o estructura
	
"A22"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido tiazol-5-sulfónico 
"A23"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-4-sulfónico 
"A24"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-sulfónico 
"A25"	N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-metanosulfonamida

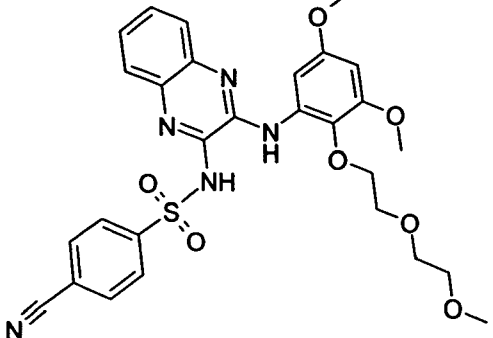
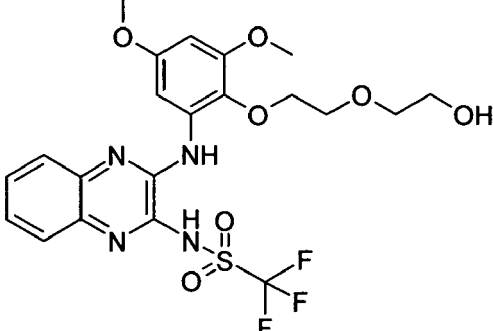
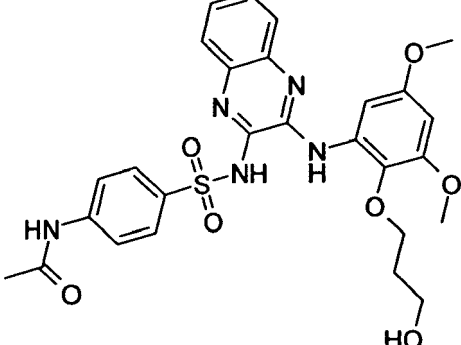
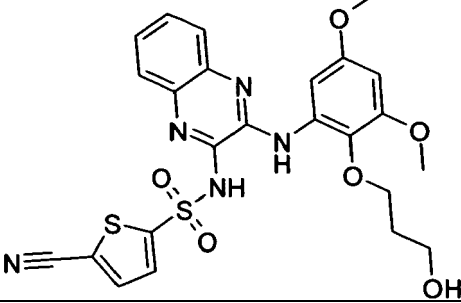
N.º	Nombre y/o estructura
	
"A26"	N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-2-metoxi-bencenosulfonamida 
"A27"	2-(4-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-ilsulfamoil}-pirazol-1-il)-N,N-dimetil-acetamida 
"A28"	{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 2-dimetilaminometil-1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A29"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-difluorometil-1H-pirazol-4-sulfónico

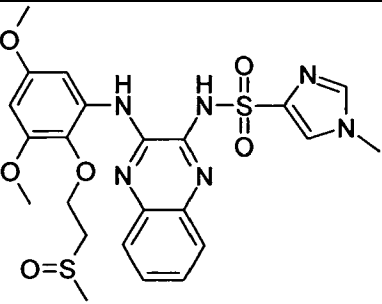
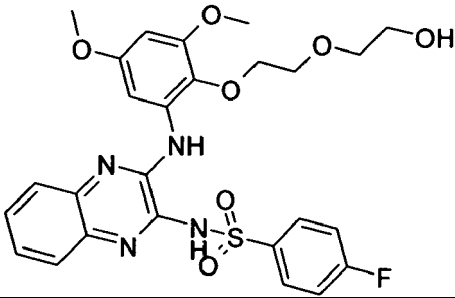
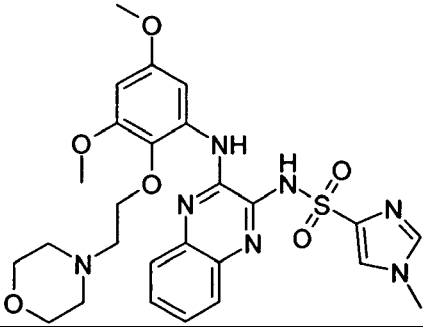
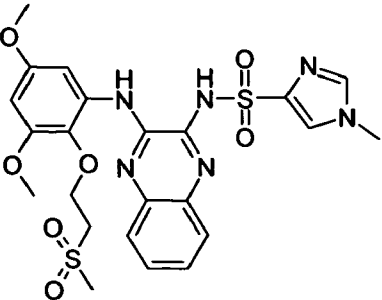
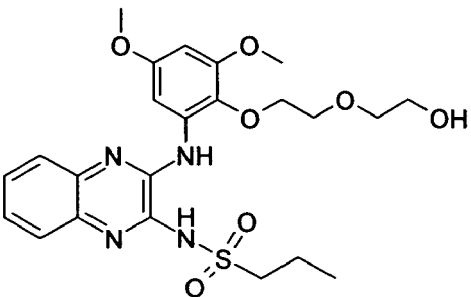
N.º	Nombre y/o estructura
	
"A30"	N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 
"A31"	[3-(2,3,5-trimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 2-dimetilaminometil-1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A32"	{3-[2-(3-hidroxi-2-metil-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A33"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 2-dimetilaminometil-1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico

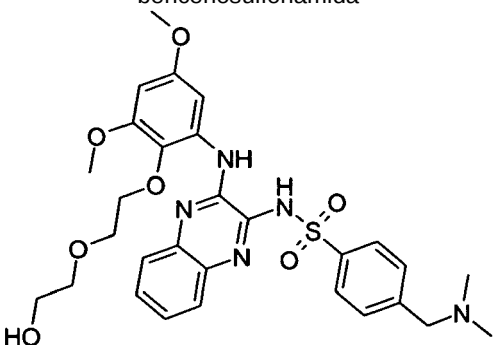
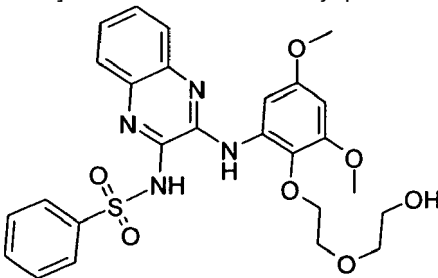
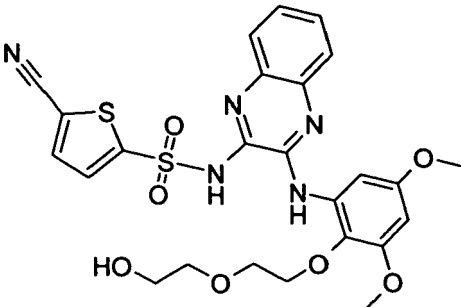
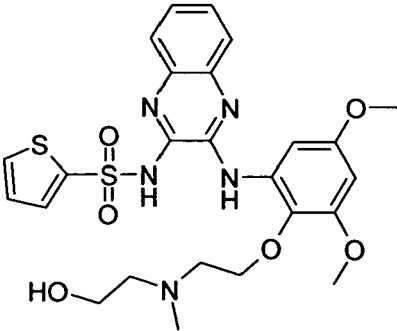
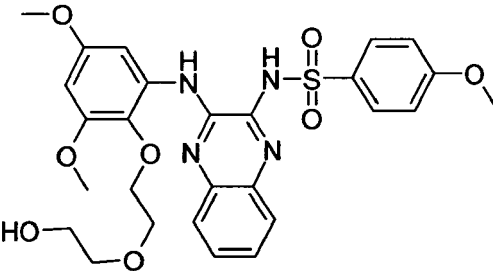
N.º	Nombre y/o estructura
	
"A34"	éster etílico del ácido (4-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il-sulfamoil}-fenil)-carbámico 
"A35"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1,1-dioxo-tetrahidro-1-lambda*6*-tiofen-3-sulfónico 
"A36"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 3-metanosulfonyl-propan-1-sulfónico 
"A38"	4-dimetilaminometil-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida
"A39"	C,C,C-trifluoro-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-metanosulfonamida

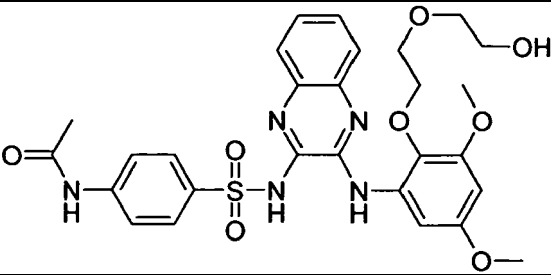
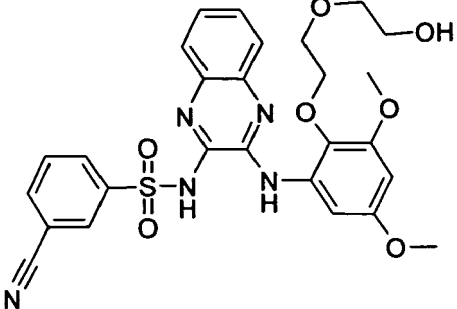
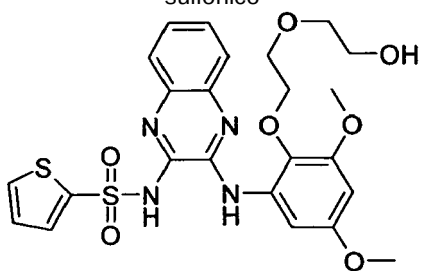
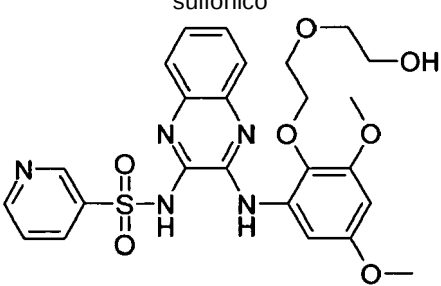
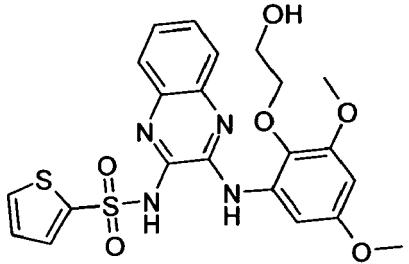
N.º	Nombre y/o estructura
	
"A40"	C,C,C-trifluoro-N-[3-(2,3,5-trimethoxy-phenylamino)-quinoxalin-2-yl]-metanosulfonamida 
"A41"	{3-[2-(2-metanosulfonyl-etoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 5-ciano-tiofen-2-sulfónico 
"A42"	{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A43"	{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico 
"A44"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-

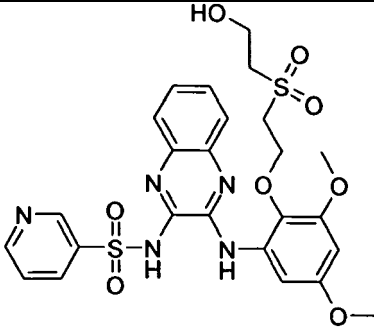
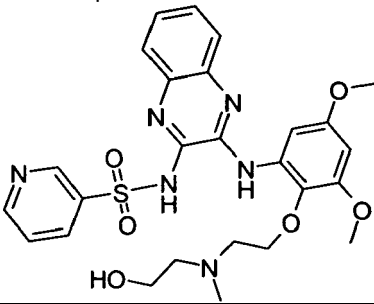
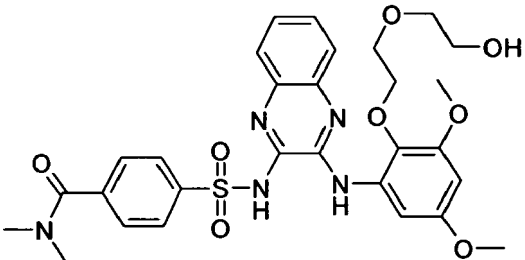
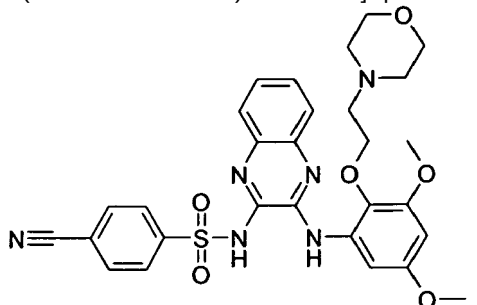
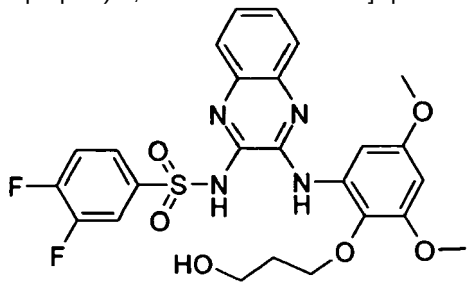
N.º	Nombre y/o estructura
	4-sulfónico 
"A45"	4-ciano-N-{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 
"A46"	2-ciano-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 
"A47"	(3-{3,5-dimetoxi-2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A48"	4-ciano-N-(3-{3,5-dimetoxi-2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida

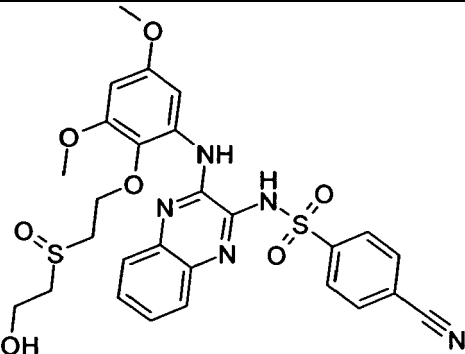
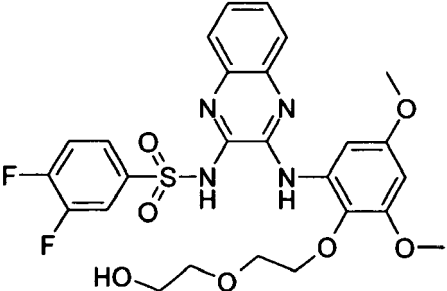
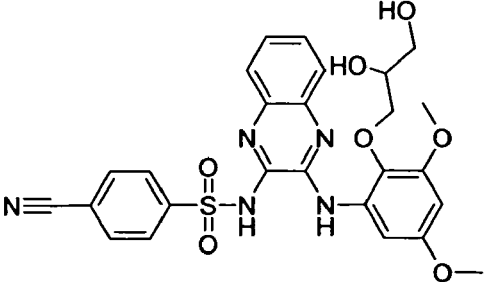
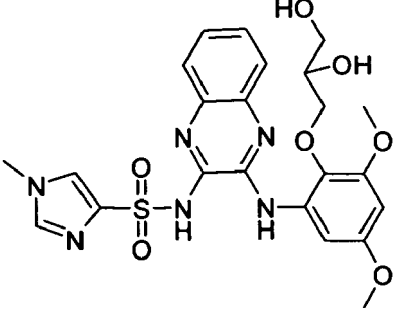
N.º	Nombre y/o estructura
	
"A49"	C,C,C-trifluoro-N-(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-metanosulfonamida 
"A50"	N-(4-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il]-fenil}-acetamida 
"A51"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 5-ciano-tiofen-2-sulfónico 
"A52"	{3-[2-(2-metanosulfinil-etoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico

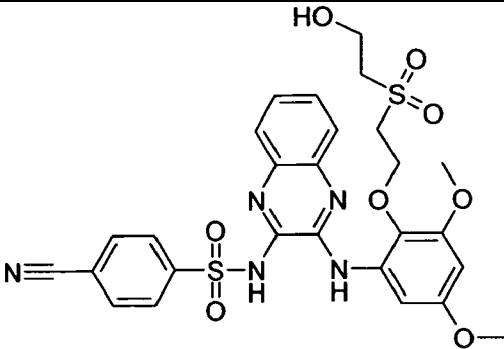
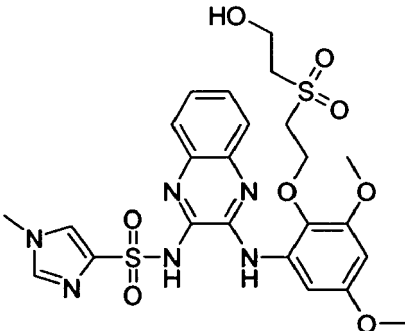
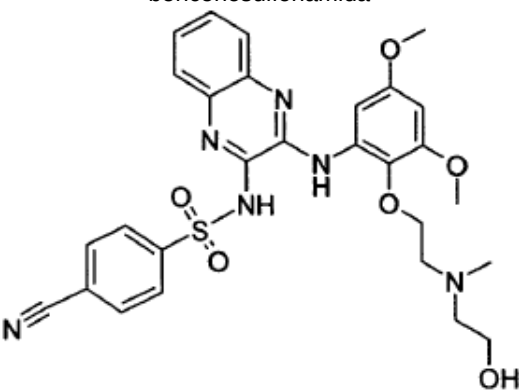
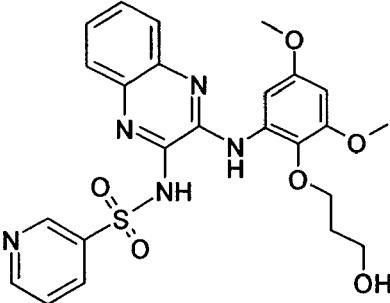
N.º	Nombre y/o estructura
	
"A53"	4-fluoro-N-(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida 
"A54"	{3-[3,5-dimetoxi-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A55"	{3-[2-(2-metanosulfonil-etoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A56"	(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-amida del ácido propan-1-sulfónico 
"A57"	4-dimetilaminometil-N-(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-

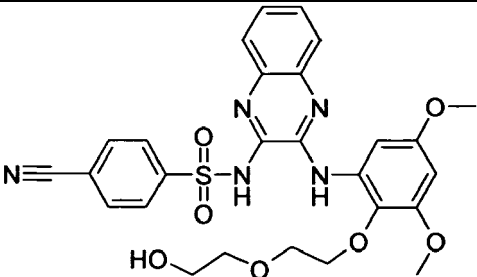
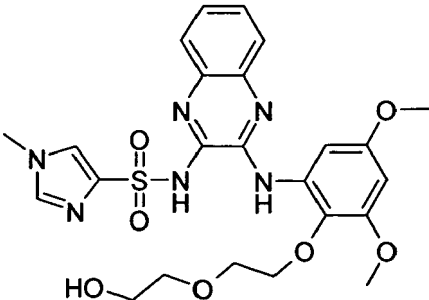
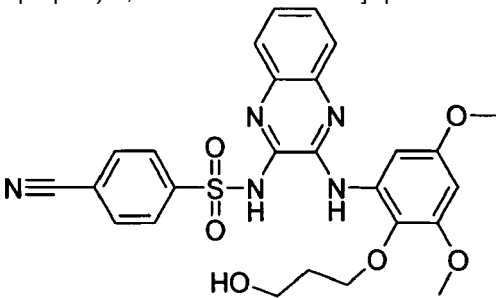
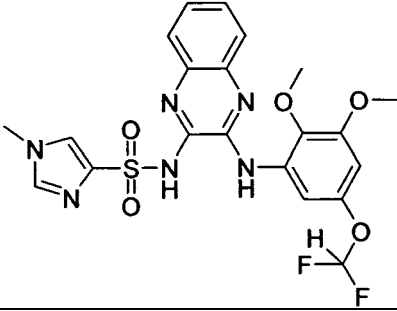
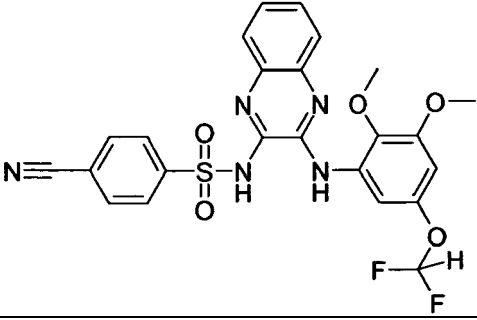
N.º	Nombre y/o estructura
	bencenosulfonamida 
"A58"	N-(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxy)-etoxy]-3,5-dimetoxy-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida 
"A59"	(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxy)-etoxy]-3,5-dimetoxy-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-amida del ácido 5-ciano-tiofen-2-sulfónico 
"A60"	[3-(2-{2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-etoxy]-3,5-dimetoxy-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido tiofen-2-sulfónico 
"A61"	N-(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxy)-etoxy]-3,5-dimetoxy-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-4-metoxi-bencenosulfonamida 
"A62"	N-[4-(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxy)-etoxy]-3,5-dimetoxy-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-sulfamoyl]-fenil]-acetamida

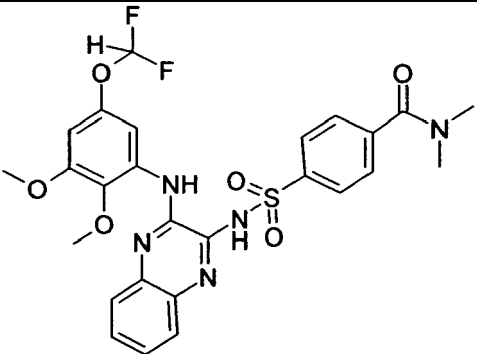
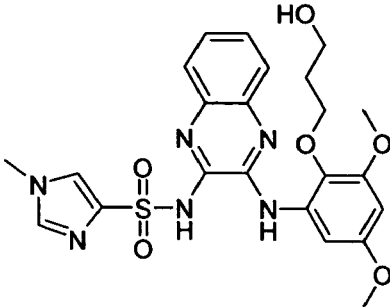
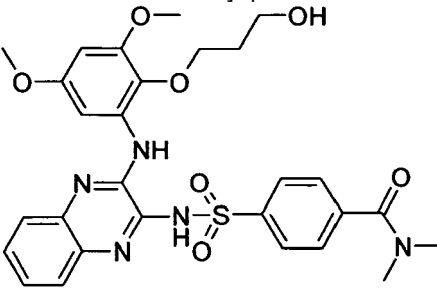
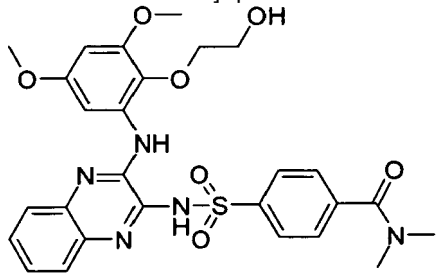
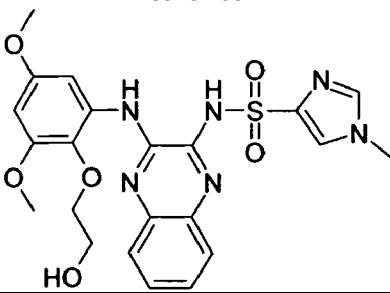
N.º	Nombre y/o estructura
	
"A63"	3-ciano-N-(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida 
"A64"	(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-amida del ácido tiofen-2-sulfónico 
"A65"	(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-amida del ácido piridin-3-sulfónico 
"A66"	{3-[2-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido tiofen-2-sulfónico 
"A67"	(3-{2-[2-(2-hidroxi-etanosulfonyl)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-amida del ácido piridin-3-sulfónico

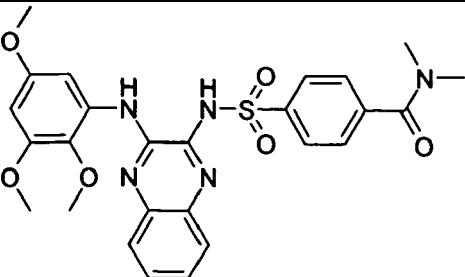
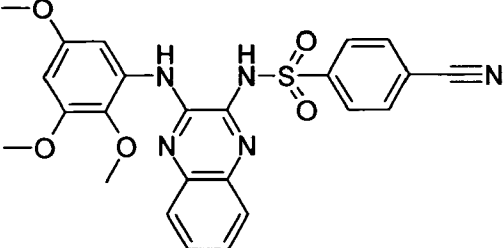
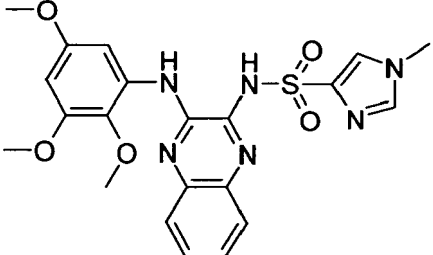
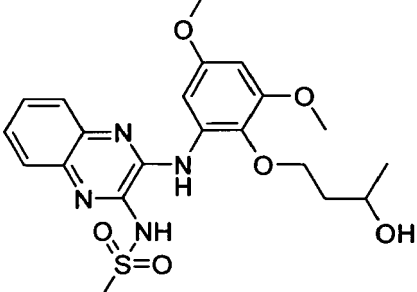
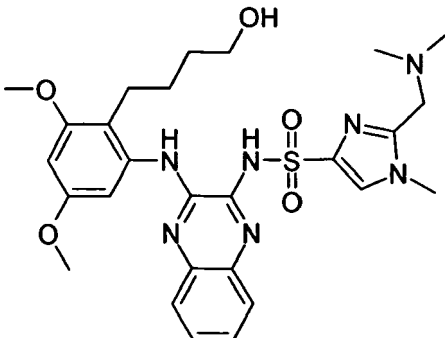
N.º	Nombre y/o estructura
	
"A68"	[3-(2-(2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-etoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido piridin-3-sulfónico 
"A69"	4-(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il-sulfamoil)-N,N-dimetil-benzamida 
"A70"	4-ciano-N-{3-[3,5-dimetoxi-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 
"A71"	3,4-difluoro-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 
"A72"	4-ciano-N-(3-[2-[2-(2-hidroxi-etanosulfonil)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida

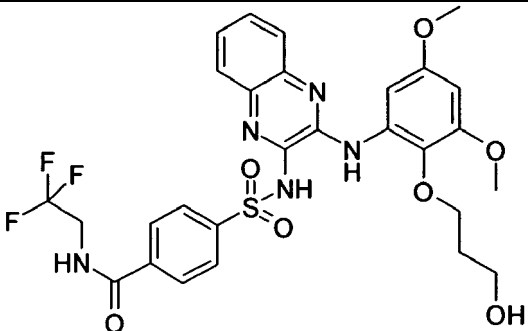
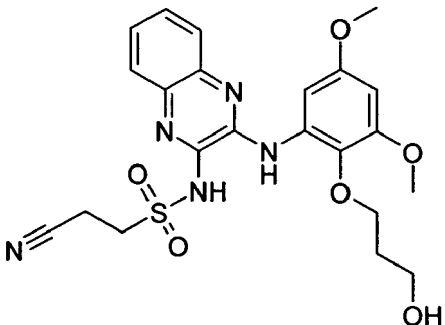
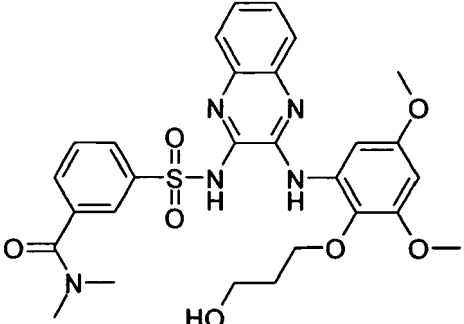
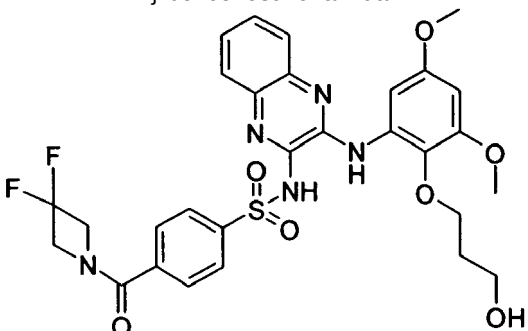
N.º	Nombre y/o estructura
	
"A73"	3,4-difluoro-N-(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida 
"A74"	4-ciano-N-{3-[2-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 
"A75"	{3-[2-(2,3-dihidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A76"	4-ciano-N-(3-{2-[2-(2-hidroxi-etanosulfonil)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida

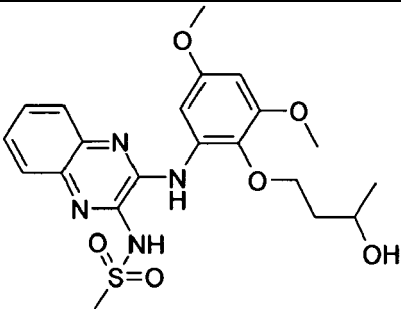
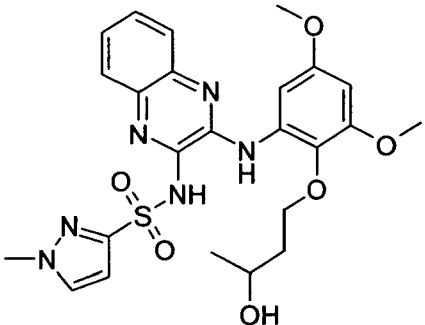
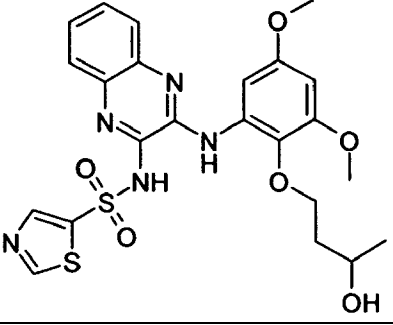
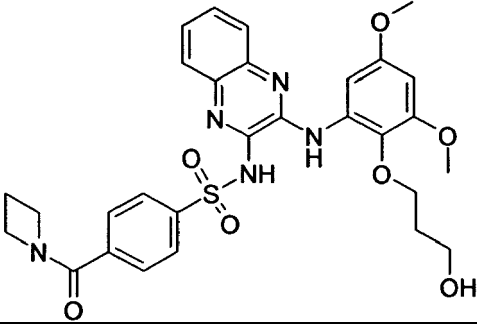
N.º	Nombre y/o estructura
	
"A77"	(3-{2-[2-(2-hidroxi-etanosulfonil)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A78"	4-ciano-N-[3-(2-[2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-bencenosulfonamida 
"A79"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido piridin-3-sulfónico 
"A80"	4-ciano-N-(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida

N.º	Nombre y/o estructura
	
"A81"	(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A82"	4-ciano-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 
"A83"	[3-(5-difluorometoxi-2,3-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A84"	4-ciano-N-[3-(5-difluorometoxi-2,3-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-bencenosulfonamida 
"A85"	4-[3-(5-difluorometoxi-2,3-dimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-N,N-dimetil-benzamida

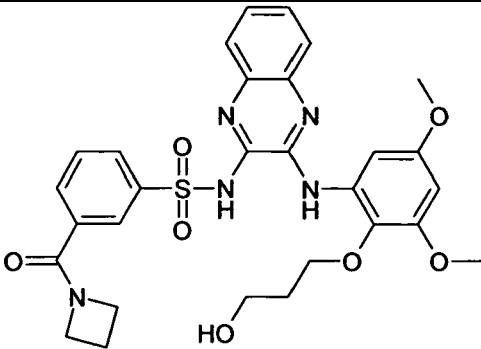
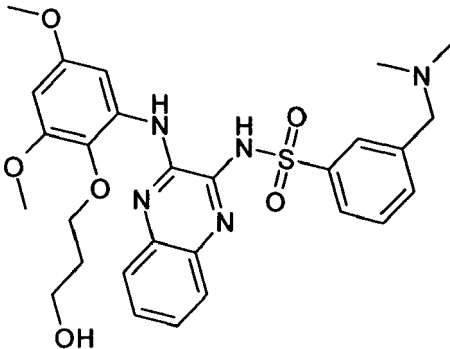
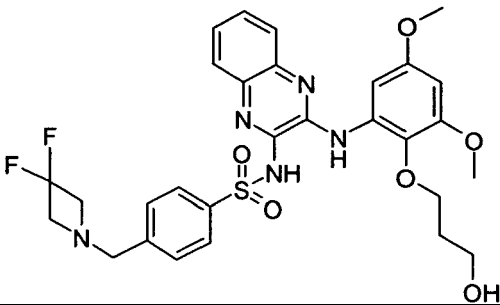
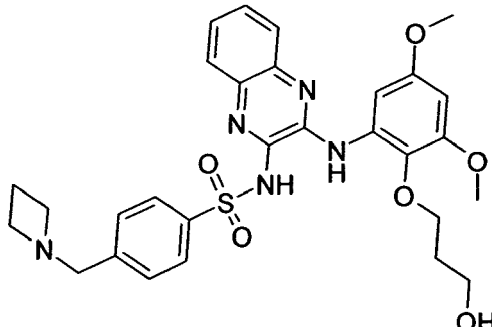
N.º	Nombre y/o estructura
	
"A86"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A87"	4-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-sulfamoil}-N,N-dimetil-benzamida 
"A88"	4-{3-[2-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-sulfamoil}-N,N-dimetil-benzamida 
"A89"	{3-[2-(2-hidroxi-etoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A90"	N,N-dimetil-4-[3-(2,3,5-trimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-sulfamoil]-benzamida

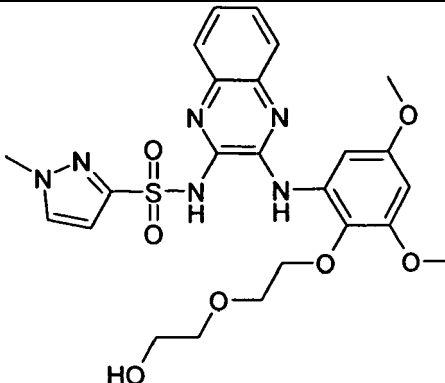
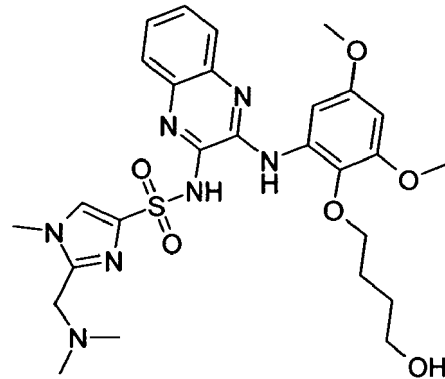
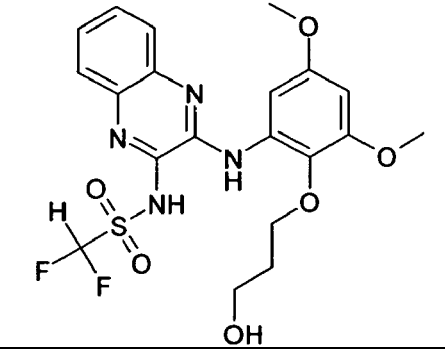
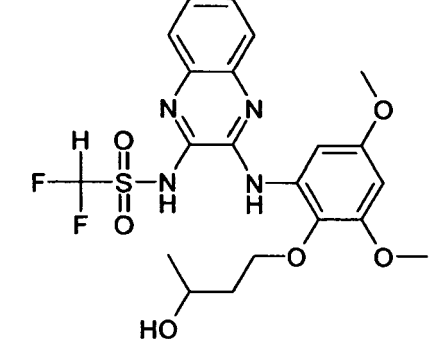
N.º	Nombre y/o estructura
	
"A91"	4-ciano-N-[3-(2,3,5-trimetoxy-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-bencenosulfonamida 
"A92"	[3-(2,3,5-trimetoxy-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A93"	N-{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-metanosulfonamida 
"A94"	{3-[2-(4-hidroxi-butil)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 2-dimetilaminometil-1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A95"	4-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-sulfamoil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-benzamida

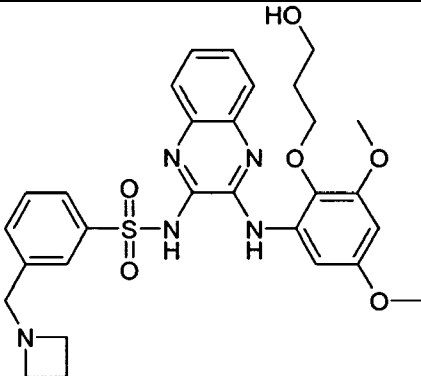
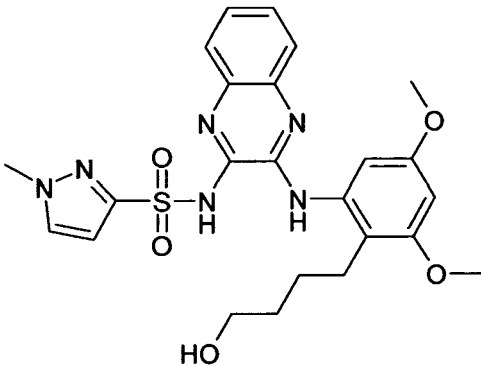
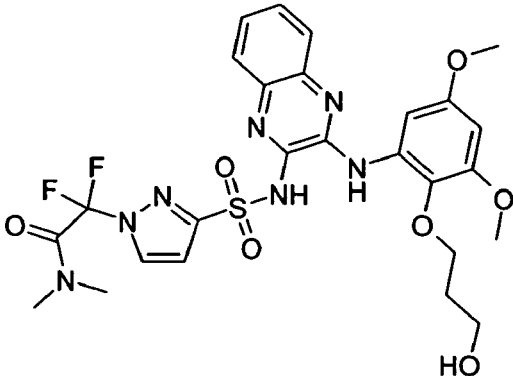
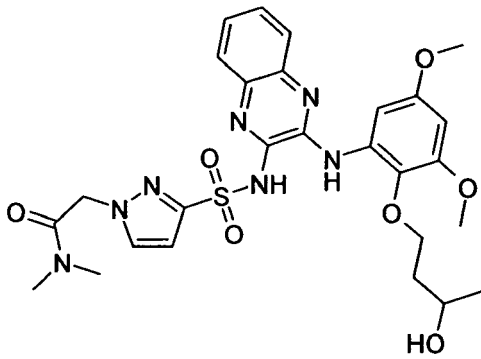
N.º	Nombre y/o estructura
	
"A96"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 2-ciano-etanosulfónico 
"A97"	3-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il-sulfamoil}-N,N-dimetil-benzamida 
"A98"	4-(3,3-difluoro-azetidin-1-carbonil)-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 
"A99"	N-{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-metanosulfonamida

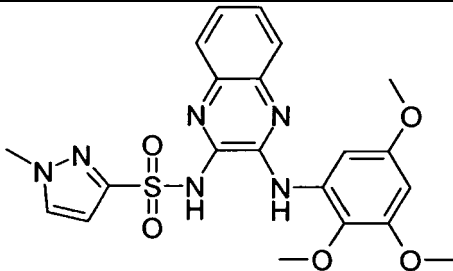
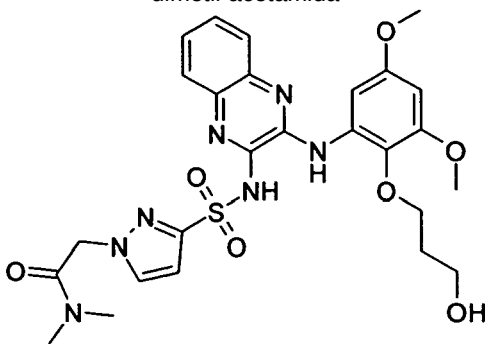
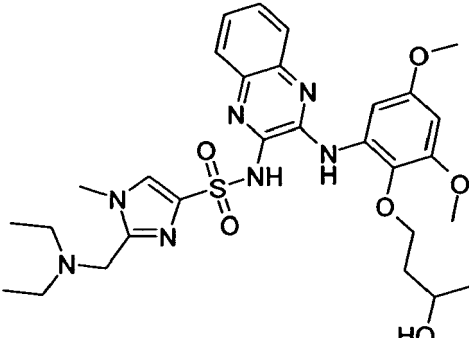
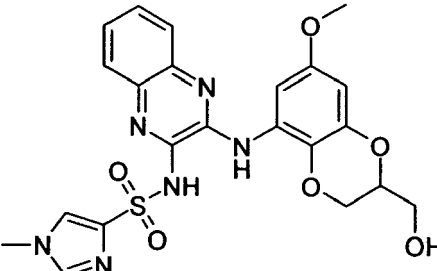
N.º	Nombre y/o estructura
	
"A100"	{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-sulfónico 
"A101"	{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido tiazol-5-sulfónico 
"A102"	4-(azetidin-1-carbonil)-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 
"A103"	{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-difluorometil-1H-pirazol-4-sulfónico

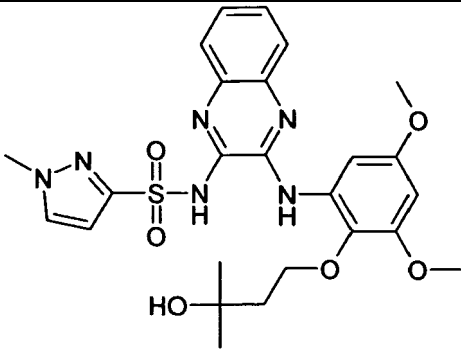
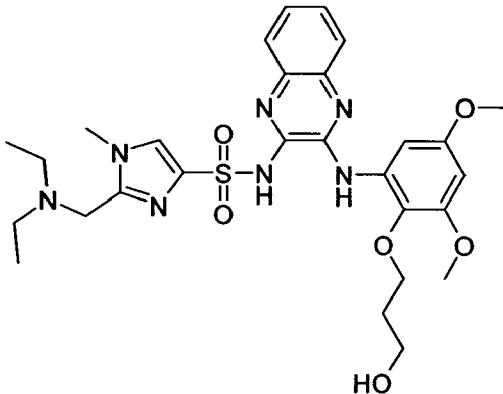
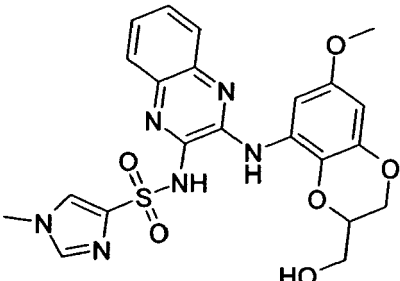
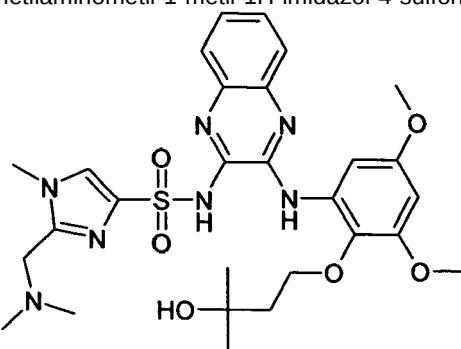
N.º	Nombre y/o estructura
"A104"	
"A105"	3-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-ilsulfamoil}-N-(2,2,2-trifluoroetil)-benzamida
"A106"	4-aminometil-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida
"A107"	3-(3,3-difluoro-azetidin-1-carbonil)-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida
"A108"	3-(azetidin-1-carbonil)-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida

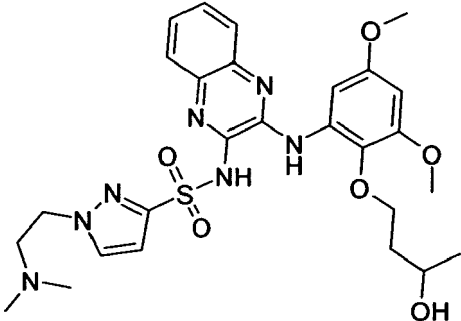
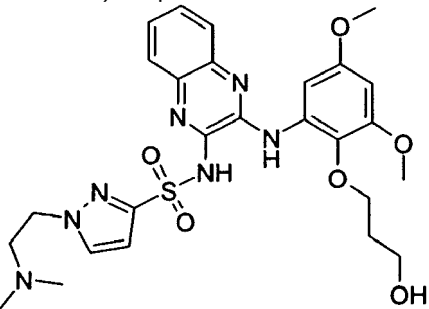
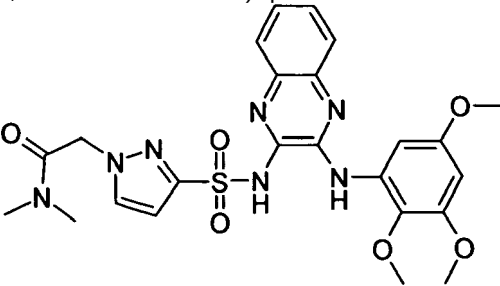
N.º	Nombre y/o estructura
	
"A109"	3-dimetilaminometil-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 
"A110"	4-(3,3-difluoro-azetidin-1-ilmetil)-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 
"A111"	4-azetidin-1-ilmetil-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida 
"A112"	(3-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-3,5-dimetoxi-fenilamino}-quinoxalin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-sulfónico

N.º	Nombre y/o estructura
	
"A113"	{3-[2-(4-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 2-dimetilaminometil-1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A114"	C,C-difluoro-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-metanosulfonamida 
"A115"	C,C-difluoro-N-{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-metanosulfonamida 
"A116"	3-azetidin-1-ilmetil-N-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida

N.º	Nombre y/o estructura
	
"A117"	{3-[2-(4-hidroxi-butil)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-sulfónico 
"A118"	2,2-difluoro-2-(3-{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-ilsulfamoil}-pirazol-1-il)-N,N-dimetil-acetamida
"A119"	2,2-difluoro-2-(3-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-ilsulfamoil}-pirazol-1-il)-N,N-dimetil-acetamida 
"A120"	2-(3-{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-ilsulfamoil}-pirazol-1-il)-N,N-dimetil-acetamida 
"A121"	[3-(2,3,5-trimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-sulfónico

N.º	Nombre y/o estructura
	
"A122"	2-(3-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il]-pirazol-1-il)-N,N-dimetil-acetamida 
"A123"	{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 2-dietilaminometil-1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A124"	[3-(2-hidroximetil-7-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamino)-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A125"	{3-[2-(3-hidroxi-3-metil-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-sulfónico

N.º	Nombre y/o estructura
	
"A126"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 2-dietilaminometil-1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A127"	{3-(3-hidroximetil-7-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilamino)-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A128"	{3-[2-(3-hidroxi-3-metil-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 2-dimetilaminometil-1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico 
"A129"	{3-[2-(3-hidroxi-butoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-3-sulfónico

N.º	Nombre y/o estructura
	
"A130"	{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-il}-amida del ácido 1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-3-sulfónico 
"A131"	N,N-dimetil-2-{3-[3-(2,3,5-trimetoxi-fenilamino)-quinoxalin-2-ilsulfamoil]-pirazol-1-il}-acetamida 
"A132"	N-(4-{3-[2-(3-hidroxi-propoxi)-3,5-dimetoxi-fenilamino]-quinoxalin-2-ilsulfamoil}-bencil)-acetamida

así como sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

2. Fármaco, que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como dado el caso vehículos y/o excipientes.

3. Compuestos según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, movilidad de los espermatozoides, rechazo de trasplante, rechazo de injerto y lesiones pulmonares.

4. Conjunto (kit), compuesto por envases separados de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,

y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo de fármaco adicional.