

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 419 239**

51 Int. Cl.:

C07D 241/44	(2006.01)	A61P 11/00	(2006.01)	A61P 37/08	(2006.01)
A61K 31/498	(2006.01)	A61P 11/02	(2006.01)		
A61P 1/04	(2006.01)	A61P 11/06	(2006.01)		
A61P 3/00	(2006.01)	A61P 17/02	(2006.01)		
A61P 3/04	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)		
A61P 3/06	(2006.01)	A61P 25/18	(2006.01)		
A61P 3/10	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)		
A61P 3/14	(2006.01)	A61P 27/06	(2006.01)		
A61P 5/50	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)		
A61P 9/12	(2006.01)	A61P 37/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2008 E 08764835 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2151436**

54 Título: **Nuevo derivado de 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina que tiene como sustituyente un grupo fenilo con una estructura de éster de ácido sulfónico o una estructura de amida de ácido sulfónico introducida en el mismo y que tienen una actividad de unión al receptor de glucocorticoides**

30 Prioridad:

29.05.2007 JP 2007141568

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

20.08.2013

73 Titular/es:

**SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD (100.0%)
9-19, SHIMOSHINJO 3-CHOME
HIGASHIYODOGAWA-KU
OSAKA-SHI OSAKA 533-8651, JP**

72 Inventor/es:

**MATSUDA, MAMORU;
MORI, TOSHIYUKI;
NAGATSUKA, MASATO;
KOBAYASHI, SACHIKO;
KATO, MASATOMO y
TAKAI, MIWA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 419 239 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

Nuevo derivado de 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina que tiene como sustituyente un grupo fenilo con una estructura de éster de ácido sulfónico o una estructura de amida de ácido sulfónico introducida en el mismo y que tienen una actividad de unión al receptor de glucocorticoides

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina que tienen como sustituyente un grupo fenilo con una estructura de éster de ácido sulfónico o una estructura de amida de ácido sulfónico introducida en el mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que son útiles como productos farmacéuticos. Los derivados tienen una actividad de unión al receptor de glucocorticoides y son útiles como moduladores de los receptores de glucocorticoides que tienen una estructura no esteroide (agonistas del receptor de glucocorticoides y/o antagonistas del receptor de glucocorticoides).

10 Un receptor de glucocorticoides es un factor regulador de la transcripción intracelular activado por ligando de 94 kDa que es un miembro de la superfamilia de los receptores nucleares. Se sabe que este receptor afecta a la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono, las proteínas, las grasas y similares, la supresión de la respuesta inmunitaria o inflamatoria, la activación del sistema nervioso central, la regulación de la función cardiovascular, y la homeostasis basal y relacionada con el estrés y similares debido a su acción reguladora de la transcripción. Como enfermedades que se considera que están relacionadas con el receptor de glucocorticoides, se conocen trastornos metabólicos como la diabetes y la obesidad, enfermedades inflamatorias tales como la enteritis y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades autoinmunitarias tales como enfermedades del tejido conjuntivo, enfermedades alérgicas tales como el asma, la dermatitis atópica y la rinitis alérgica, enfermedades del sistema nervioso central tales como trastornos psiquiátricos, enfermedad de Alzheimer y trastornos por uso de drogas, enfermedades cardiovasculares tales como la hipertensión, la hipercalcemia, la hiperinsulinemia y la hiperlipidemia, enfermedades relacionadas con la homeostasis que causan una anomalía del equilibrio neuro-inmuno-endocrino, el glaucoma y similares (SOUYOU RINSYOU, 54 (7), 1951-2076 (2005), documento JP-A-2002-193955).

25 Por consiguiente, se considera que un compuesto que tiene actividad de unión con el receptor de glucocorticoides es útil como agente preventivo y/o terapéutico para estas enfermedades.

Como tal compuesto que tiene actividad de unión con el receptor de glucocorticoides, se conocen los agonistas del receptor de glucocorticoides sintetizados en el cuerpo vivo, tales como cortisona y corticosterona, agonistas de los receptores de glucocorticoides sintéticos tales como dexametasona, prednisona y prednisolona, antagonistas del receptor de glucocorticoides no selectivos tales como RU486 y similares (documento JP-A-2002 - 193955).

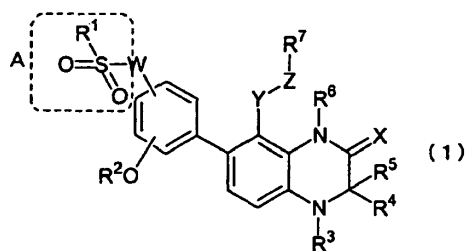
30 Por otra parte, en el documento WO 2004/099192, JP-A-5-148243 y similares se describen compuestos que tienen una estructura de 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina. Los compuestos descritos en el documento WO 2004/099192 se refieren a inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa que tienen esencialmente un grupo carboxílico. Gran número de compuestos que tienen una estructura de 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina y el uso de los mismos como agentes anti-virus se describen en el documento JP-A-5-148243. Sin embargo, los derivados de 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina que tienen como sustituyente un grupo fenilo que tiene una estructura de éster de ácido sulfónico o una estructura de amida de ácido sulfónico introducido en el mismo o una sal del mismo, no han sido descritos específicamente en ninguna de las citas bibliográficas.

40 En este contexto, Miner et al. (Miner, J. N. et al; New and improved glucocorticoid receptor ligands; Expert Opinion on Investigational Drugs; 14 (12), 1 de diciembre de 2005, páginas 1527 a 1545) describen glucocorticoides nuevos que tienen efectos secundarios reducidos en hueso y tejidos. Además, el documento WO 2007/032556 A1 describe la síntesis de un nuevo derivado de 1,2-dihidroquinoleína, así como sus efectos farmacológicos.

Un sujeto muy interesante es estudiar la síntesis de nuevos derivados de 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina que tienen como sustituyente un grupo fenilo que tiene una estructura de éster de ácido sulfónico o una estructura de amida de ácido sulfónico introducido en el mismo o una sal del mismo, y encontrar una acción farmacológica de los derivados.

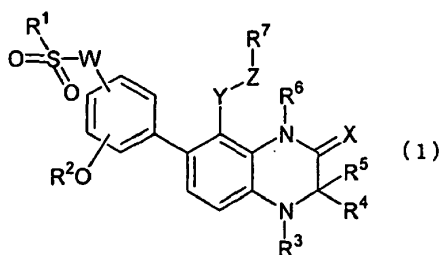
45 Los autores de la presente invención realizaron los estudios de la síntesis de nuevos derivados de 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina que tienen como sustituyente un grupo fenilo que tiene una estructura de éster de ácido sulfónico o una estructura de amida de ácido sulfónico introducido en el mismo o una sal del mismo que tiene una nueva estructura química, y consiguieron producir un gran número de nuevos compuestos.

50 La característica estructural química de los derivados o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos es que tienen una estructura de éster de ácido sulfónico o una estructura de amida de ácido sulfónico en el resto (A) de la siguiente fórmula general (1).



Además, como consecuencia del estudio acerca de las acciones farmacológicas de los derivados o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, los autores de la presente invención encontraron que los derivados o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos tienen una excelente actividad de unión con el receptor de glucocorticoides y son útiles como productos farmacéuticos, y así se ha consumado la presente invención.

Esto es, la presente invención se refiere a compuestos representados por la fórmula general (1) que sigue, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y a una composición farmacéutica que contiene al menos uno de ellos, así como dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la prevención o el tratamiento de trastornos metabólicos como la diabetes y la obesidad, enfermedades inflamatorias tales como la enteritis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades autoinmunitarias tales como enfermedades del tejido conjuntivo, enfermedades alérgicas tales como el asma, la dermatitis atópica y la rinitis alérgica, enfermedades del sistema nervioso central tales como trastornos psiquiátricos, la enfermedad de Alzheimer y trastornos por uso de drogas, enfermedades cardiovasculares tales como la hipertensión, la hipercalcemia, la hiperinsulinemia y la hiperlipidemia, enfermedades relacionadas con la homeostasis que causan una anomalía del equilibrio neuro-inmuno-endocrino, el glaucoma y similares. Una invención preferida en particular se refiere a un tratamiento preventivo y/o a un agente terapéutico para estas enfermedades.



[R¹ representa un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico o un grupo aralquilo;

en el caso en el que R¹ es un grupo alquilo inferior, el grupo alquilo inferior puede tener uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico, un grupo carboxi, un grupo alcoxicarbonilo inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo alquilamino inferior sustituido con un grupo alquilamino inferior y un grupo alquilamino inferior sustituido con un grupo arilo como sustituyente o sustituyentes;

en el caso en el que R¹ es un grupo arilo, un grupo heterocíclico o un grupo aralquilo, el grupo arilo, el grupo heterocíclico o el grupo aralquilo puede tener uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi inferior como sustituyente o sustituyentes;

R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R⁴ y R⁵ pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R⁷ representa un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo o un grupo heterocíclico;

en el caso en el que R⁷ es un grupo arilo o un grupo heterocíclico, el grupo arilo o el grupo heterocíclico pueden tener uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior y un grupo nitro como sustituyente o sustituyentes;

W representa un átomo de oxígeno o NR⁸;

R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

Y representa un grupo alquileo inferior;

Z representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NR⁹ ó OCO;

R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior. En adelante, será válido lo mismo.

La presente invención proporciona derivados de 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina que tienen como sustituyente un grupo fenilo que tiene una estructura de éster de ácido sulfónico o una estructura de amida de ácido sulfónico introducido en el mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (denominados en adelante "el presente compuesto"), que son útiles como productos farmacéuticos. El presente compuesto tiene una excelente actividad de unión con el receptor de glucocorticoides y es útil como modulador del receptor de glucocorticoides. Se espera que el presente compuesto sea particularmente útil como agente preventivo o terapéutico para trastornos metabólicos tales como la diabetes y la obesidad, enfermedades inflamatorias tales como la enteritis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades autoinmunitarias tales como enfermedades del tejido conjuntivo, enfermedades alérgicas tales como el asma, dermatitis atópica y rinitis alérgica, enfermedades del sistema nervioso central tales como trastornos psiquiátricos, enfermedad de Alzheimer y trastornos por uso de drogas, enfermedades cardiovasculares tales como la hipertensión, la hipercalcemia, la hiperinsulinemia y la hiperlipidemia, enfermedades relacionadas con la homeostasis que provocan una anomalía del equilibrio neuro-inmuno-endocrino, el glaucoma y similares.

En adelante, se describirán con detalle las definiciones de términos y expresiones (átomos, grupos y similares) utilizados en esta especificación. Además, cuando se aplica la definición de términos y expresiones a la definición de otros términos y expresiones, se aplica también un margen deseable y el margen particularmente deseable de cada definición.

El "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El "grupo alquilo inferior" se refiere a una cadena lineal o a un grupo alquilo ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen los grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo e isopentilo, y similares.

El "grupo alqueno inferior" se refiere a un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, preferiblemente un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen los grupos vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, isopropenilo, 2-metil-1-propenilo y 2-metil-2-butenilo, y similares.

El "grupo alquino inferior" se refiere a un grupo alquino de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, preferiblemente un grupo alquino de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente un grupo alquino de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos específicos del mismo incluyen los grupos etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, isobutinilo e isopentinilo, y similares.

El "grupo cicloalquilo inferior" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, preferiblemente un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El "grupo arilo" se refiere a un resto formado eliminando un átomo de hidrógeno de un grupo hidrocarburo aromático monocíclico, o hidrocarburo aromático policíclico condensado bicíclico o tricíclico que tiene 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen los grupos fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo y similares.

El "grupo heterocíclico" se refiere a un resto formado eliminando un átomo de hidrógeno de un anillo heterocíclico monocíclico saturado o insaturado que tiene uno o varios heteroátomos elegidos entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre en el anillo o un anillo heterocíclico policíclico bicíclico o tricíclico condensado.

Los ejemplos específicos de anillo heterocíclico monocíclico saturado incluyen los anillos de pirrolidina, pirazolidina, imidazolidina, triazolidina, piperidina, hexahidropiridazina, hexahidropirimidina, piperazina, homopiperidina y homopiperazina y similares, que tienen al menos un átomo de nitrógeno en el anillo, anillos de tetrahidrofurano y tetrahidropirano y similares que tienen al menos un átomo de oxígeno en el anillo, anillos de tetrahidrotiofeno y tetrahidrotiopirano y similares que tienen al menos un átomo de azufre en el anillo, anillos de oxazolidina, isoxazolidina y morfina y similares que tienen al menos un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en el anillo, y anillos de tiazolidina, isotiazolidina y tiomorfina y similares que tienen al menos un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre en el anillo.

Además, tal anillo heterocíclico monocíclico saturado puede ser condensado con un anillo de benceno o similares para formar un anillo heterocíclico policíclico condensado bicíclico o tricíclico tal como un anillo de dihidroindol, dihidroindazol, dihidrobencimidazol, tetrahydroquinoleína, tetrahydroisoquinoleína, tetrahydrocinnolina, tetrahydroftalazina, tetrahydroquinazolina, tetrahydroquinoxalina, dihidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, cromano, isocromano, dihidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, tiocromano, isotiocromano, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzoisoxazol, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazol, dihidrobenciisotiazol, dihidrobenzotiazina, xanteno, 4a-carbazol, o perimidina y similares.

Los ejemplos específicos de anillo heterocíclico monocíclico insaturado incluyen anillos de dihidropirrol, pirrol, dihidropirazol, pirazol, dihidroimidazol, imidazol, dihidrotriazol, triazol, tetrahidropiridina, dihidropiridina, piridina, tetrahidropiridazina, dihidropiridazina, piridazina, tetrahidropirimidina, dihidropirimidina, pirimidina, tetrahidropirazina, dihidropirazina y pirazina y similares que tienen al menos un átomo de nitrógeno en el anillo, anillos de dihidrofurano, furano, dihidropirano y pirano y similares que tienen al menos un átomo de oxígeno en el anillo, anillos de dihidrotiofeno, tiofeno, dihidrotiopirano y tiopirano y similares que tienen al menos un átomo de azufre en el anillo, anillos de dihidrooxazol, oxazol, dihidroisoxazol, isoxazol, dihidrooxazina y oxazina y similares que tienen al menos un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en el anillo, anillos de dihidrotiazol, tiazol, dihidroisotiazol, isotiazol, dihidrotiazina y tiazina y similares que tienen al menos un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre en el anillo.

Además, tal anillo heterocíclico monocíclico insaturado puede ser condensado con un anillo de benceno o similares para formar un anillo heterocíclico policíclico condensado bicíclico o tricíclico tal como un anillo de indol, indazol, bencimidazol, benzotriazol, dihydroquinoleína, quinoleína, dihydroisoquinoleína, isoquinoleína, fenantridina, dihydrocinnolina, cinolina, dihydroftalazina, ftalazina, dihydroquinazolina, quinazolina, dihydroquinoxalina, quinoxalina, benzofurano, isobenzofurano, cromoeno, isocromoeno, benzotiofeno, isobenzotiofeno, tiocromoeno, isotiocromoeno, benzoxazol, bencisoxazol, benzoxazina, benzotiazol, bencisotiazol, benzotiazina, fenoxantina, carbazol, β -carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, fenazina, fenotiazina o fenoxazina y similares.

El "grupo aralquilo" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo alquilo inferior con un grupo arilo. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen los grupos bencilo, fenetilo, fenilpropilo, naftilmetilo, antrilmetilo y fenantrilmetilo y similares.

El "grupo alcoxi inferior" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo con un grupo alquilo inferior. Los ejemplos específicos del mismo incluyen grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, n-pentoxi, n-hexiloxi, n-heptiloxi, n-octiloxi, isopropoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y isopentoxi y similares.

El "grupo ariloxi" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo con un grupo arilo. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen grupos fenoxi, naftoxi, antriloxi y fenantriloxi y similares.

El "grupo alcocarbonilo inferior" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo formilo con un grupo alcoxi inferior. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, n-pentoxicarbonilo, n-hexiloxicarbonilo, n-heptiloxicarbonilo, n-octiloxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo e isopentoxicarbonilo y similares.

El "grupo ariloxicarbonilo" se refiere a un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo formilo con un grupo ariloxi. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen grupos fenoxicarbonilo, naftoxicarbonilo, antriloxicarbonilo y fenantriloxicarbonilo y similares.

El "grupo alquilen inferior" se refiere a un grupo alquilen de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente un grupo alquilen de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente un grupo alquilen de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen grupos metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, metilmetileno y etilmetileno y similares.

El "grupo alquilamino inferior" se refiere a un grupo formado reemplazando uno o ambos átomos de hidrógeno de un grupo amino con un grupo alquilo inferior. Los ejemplos específicos del mismo incluyen los grupos metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino y etil (metil) amino y similares.

El "grupo alquilamino inferior sustituido con un grupo alquilamino inferior" se refiere a un grupo alquilamino inferior sustituido con uno o varios grupos alquilamino inferiores.

El "grupo alquilamino inferior sustituido con un grupo arilo" se refiere a un grupo alquilamino inferior sustituido con uno o varios grupos arilo.

El "grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente", "grupo alquilen inferior que puede tener un sustituyente", "grupo alquinilo inferior que puede tener un sustituyente" y "grupo alquilen inferior que puede tener un sustituyente" se refieren a un "grupo alquilo inferior", un "grupo alquilen inferior", un "grupo alquinilo inferior" y un "grupo alquilen inferior" que puede tener uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo α^1 siguiente, respectivamente.

[Grupo α^1]

Un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo ariloxi, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo inferior, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo alquilamino inferior, un grupo alquilamino inferior sustituido con un grupo alquilamino inferior, un grupo alquilamino inferior sustituido con un grupo arilo, un grupo nitro y un grupo ciano.

El "grupo cicloalquilo inferior que puede tener un sustituyente", "grupo arilo que puede tener un sustituyente", "grupo heterocíclico que puede tener un sustituyente" y "grupo aralquilo que puede tener un sustituyente" se refieren a un "grupo cicloalquilo inferior", un "grupo arilo", un "grupo heterocíclico" y un "grupo aralquilo", que pueden tener uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo β^1 siguiente, respectivamente.

[Grupo β^1]

Un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquínilo inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoci inferior sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ariloxi, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo inferior, un grupo ariloxicarbonilo, un grupo nitro y un grupo ciano.

La expresión "varios grupos" como se usa en esta invención significa que cada grupo puede ser el mismo o diferente y el número de grupos es preferiblemente 2 o 3, y 2 es particularmente preferible. Además, también se incluyen un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno en el concepto de "grupo".

El "modulador del receptor de glucocorticoides", como se usa en esta invención, se refiere a un modulador que muestra una acción farmacéutica mediante la unión a un receptor de glucocorticoides. Los ejemplos de los mismos incluyen los agonistas del receptor de glucocorticoides, antagonistas del receptor de glucocorticoides y similares.

La "sal" del presente compuesto no está limitada de un modo particular siempre y cuando sea una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos específicos de las mismas incluyen sales con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o similares; sales con un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido adípico, ácido glucónico, ácido glucoheptónico, ácido glucurónico, ácido tereftálico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido hipúrico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido isetiónico, ácido lactobiónico, ácido oleico, ácido pamoico, ácido poligalacturónico, ácido esteárico, ácido tánico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, éster lauril sulfato, sulfato de metilo, ácido naftalenosulfónico, ácido sulfosalicílico o similares; sales de amonio cuaternario con bromuro de metilo, yoduro de metilo o similares; sales con un ion halógeno tal como un ion bromo, un ion cloro, un ion yodo o similares; sales con un metal alcalino, tal como litio, sodio, potasio o similares; sales con un metal alcalinotérreo tal como calcio, magnesio o similares; sales con un metal tal como hierro, zinc o similares; sales con amoniaco; sales con una amina orgánica tal como trietilendiamina, 2-aminoetanol, 2,2-iminobis (etanol), 1-desoxi-1-(metilamino) -2-D-sorbitol, 2-amino-2-(hidroximetil) -1,3-propanodiol, procaína, N, N-bis (fenilmetil) -1,2-etanodiamina o similares.

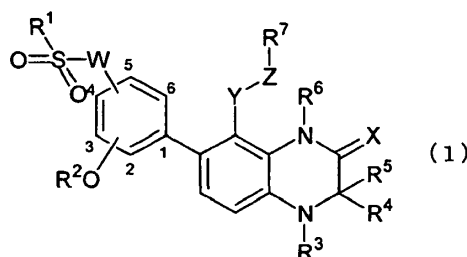
El presente compuesto puede formar hidratos o solvatos.

En el caso en el que hay isómeros geométricos o isómeros ópticos en el presente compuesto, estos isómeros también están incluidos en el alcance de la presente invención.

En el caso en el que existen tautómeros protónicos en el presente compuesto, estos tautómeros también se incluyen en el alcance de la presente invención.

En el caso en el que hay polimorfismo y grupo de polimorfismo (sistema de polimorfismo) en el compuesto presente, estos polimorfismo y grupo de polimorfismo (sistema de polimorfismo) también se incluyen en el alcance de la presente invención.

"Grupo de polimorfismo (sistema de polimorfismo)" en el presente texto significa cada forma cristalina en cada etapa en la que la forma cristalina cambia dependiendo de las condiciones y estados de fabricación (los estados incluyen también un estado de formulación del fármaco), la cristalización y la preservación y similares, y el proceso entero.



(a1) R^1 representa un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo arilo que puede tener un sustituyente, un grupo heterocíclico que puede tener un sustituyente o un grupo aralquilo que puede tener un sustituyente; y/o

(a2) R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente; y/o

5 (a3) R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente; y/o

(a4) R^4 y R^5 pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente; y/o

(a5) R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente; y/o

10 (a6) R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alquenilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo alquinilo inferior que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo inferior que puede tener un sustituyente.

(a) Los ejemplos del presente compuesto incluyen compuestos en los que los grupos respectivos son grupos como se definen a continuación y sales de los mismos en los compuestos representados por la fórmula general (1) y las sales de los mismos.

15 (a1) R^1 representa un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico o un grupo aralquilo;

20 en el caso en el que R^1 es un grupo alquilo inferior, el grupo alquilo inferior puede tener uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico, un grupo carboxi, un grupo alcóxicarbonilo inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo alquilamino inferior sustituido con un grupo alquilamino inferior y un grupo alquilamino inferior sustituido con un grupo arilo como sustituyente o sustituyentes;

en el caso en el que R^1 es un grupo arilo, un grupo heterocíclico o un grupo aralquilo, el grupo arilo, el grupo heterocíclico o el grupo aralquilo pueden tener uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi inferior como sustituyente o sustituyentes; y/o

(a2) R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y/o

25 (a3) R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y/o

(a4) R^4 y R^5 pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y/o

(a5) R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y/o

(a6) R^7 representa un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo o un grupo heterocíclico;

30 en el caso en el que R^7 es un grupo arilo o un grupo heterocíclico, el grupo arilo o el grupo heterocíclico pueden tener uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior y un grupo nitro como sustituyente o sustituyentes; y/o

(a7) W representa un átomo de oxígeno o NR^8 ; y/o

(a8) R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y/o

(a9) X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; y/o

35 (a10) Y representa un grupo alquilenio inferior; y/o

(a11) Z representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NR^9 ó OCO ; y/o

(a12) R^9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior.

40 Esto es, en los compuestos representados por la fórmula general (1), los ejemplos del presente compuesto incluyen compuestos que comprenden uno de ellos o una combinación de dos o más seleccionados de los anteriores (a1), (a2), (a3), (a4), (a5), (a6), (a7), (a8), (a9), (a10), (a11) y (a12), y sales de los mismos.

(b) Los ejemplos más preferidos del presente compuesto incluyen compuestos en los que los grupos respectivos son grupos como se definen a continuación y sales de los mismos en los compuestos representados por la fórmula general (1) y sales de los mismos.

45 (b1) R^1 representa un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico o un grupo aralquilo;

en el caso en el que R^1 es un grupo alquilo inferior, el grupo alquilo inferior puede tener uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico, un grupo alcóxicarbonilo inferior, un grupo alquilamino inferior, un grupo alquilamino inferior sustituido con un grupo alquilamino inferior y un grupo alquilamino inferior sustituido con un grupo arilo como sustituyente o sustituyentes;

- 5 en el caso en el que R^1 es un grupo arilo, el grupo arilo puede tener uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior y un grupo alcoxi inferior como sustituyente o sustituyentes;

en el caso en el que R^1 es un grupo aralquilo, el grupo aralquilo puede tener uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo inferior como sustituyente o sustituyentes; y/o

(b2) R^2 representa un grupo alquilo inferior; y/o

- 10 (b3) R^3 representa un átomo de hidrógeno; y/o

(b4) R^4 y R^5 representan un grupo alquilo inferior; y/o

(b5) R^6 representa un grupo alquilo inferior; y/o

(b6) R^7 representa un grupo arilo o un grupo heterocíclico;

- 15 en el caso en el que R^7 es un grupo arilo, el grupo arilo puede tener uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo nitro como sustituyente o sustituyentes;

en el caso en el que R^7 es un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico puede tener uno o varios grupos alquilo inferior como sustituyente o sustituyentes; y/o

(b7) W representa un átomo de oxígeno o NR^8 ; y/o

(b8) R^8 representa un átomo de hidrógeno; y/o

- 20 (b9) X representa un átomo de oxígeno; y/o

(b10) Y representa un grupo alquileo inferior; y/o

(b11) Z representa un átomo de oxígeno, NR^9 ó OCO ; y/o

(b12) R^9 representa un átomo de hidrógeno.

- 25 Esto es, en los compuestos representados por la fórmula general (1), los ejemplos más preferidos del presente compuesto incluyen compuestos que comprenden uno o una combinación de dos o más elegidos entre los (b1), (b2), (b3), (b4), (b5), (b6), (b7), (b8), (b9), (b10), (b11) y (b12) anteriores, y sales de los mismos. Además, las condiciones seleccionadas se pueden combinar con las condiciones (a).

(c) Uno de otros ejemplos más preferidos del presente compuesto incluye compuestos que satisfacen la siguiente condición y sales de los mismos.

- 30 Los compuestos en los que R^4 y R^5 son un grupo metilo en la fórmula general (1) y que satisfacen las condiciones anteriores (a) y/o (b), y sales de los mismos.

(d) Uno de otros ejemplos más preferidos del presente compuesto incluye compuestos que satisfacen la siguiente condición y sales de los mismos.

- 35 Los compuestos en los que R^6 es un grupo metilo en la fórmula general (1) y que satisfacen las condiciones anteriores (a) y/o (b), y sales de los mismos.

(e) Uno de otros ejemplos más preferidos del presente compuesto incluye compuestos que satisfacen la siguiente condición y sales de los mismos.

Los compuestos en los que el grupo heterocíclico de R^7 es tiofeno en la fórmula general (1) y que satisfacen las condiciones anteriores (a) y/o (b), y sales de los mismos.

- 40 (f) Uno de otros ejemplos más preferidos del presente compuesto incluye compuestos que satisfacen la siguiente condición y sales de los mismos.

Los compuestos en los que X es un átomo de oxígeno en la fórmula general (1) y que satisfacen las condiciones anteriores (a) y/o (b), y sales de los mismos.

- 45 (g) Uno de otros ejemplos más preferidos del presente compuesto incluye compuestos que satisfacen la siguiente condición y sales de los mismos.

Los compuestos en los que Y es un grupo metileno en la fórmula general (1) y que satisfacen las condiciones anteriores (a) y/o (b), y sales de los mismos.

- 5 (h) En cuanto a la posición de sustitución de R^1SO_2-W en el presente compuesto, se prefiere que la posición de sustitución de R^1SO_2-W sea la posición 4 o 5 del anillo de benceno en la fórmula general (1), y es más preferido que la posición de sustitución sea la posición 4.

Los compuestos que satisfacen esta condición (h) y las condiciones anteriores (a) y/o (b), y las sales de los mismos, son particularmente preferidos.

(i) En cuanto a la posición de sustitución de R^2O- en el presente compuesto, se prefiere que la posición de sustitución de R^2O- sea la posición 2 del anillo de benceno en la fórmula general (1).

- 10 Los compuestos que satisfacen esta condición (i) y las condiciones anteriores (a) y/o (b), y las sales de los mismos, son particularmente preferidos.

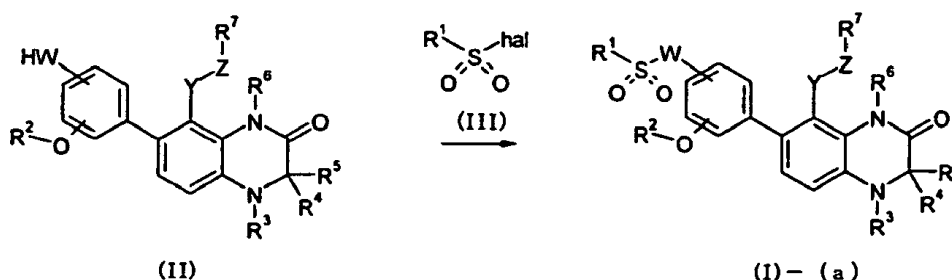
(j) Los ejemplos específicos del presente compuesto particularmente preferidos incluyen los siguientes compuestos y sales de los mismos.

- 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(2-metoxi-4-metilsulfoniloxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 15 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(2-metoxi-4-fenilsulfoniloxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(2-metoxi-4-trifluorometilsulfoniloxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(2-metoxi-4-propilsulfoniloxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(furan-2-ilsulfoniloxi)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 20 7-(2-Metoxi-4-metilsulfoniloxifenil)-8-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-[4-(2-Clorofenilsulfoniloxi)-2-metoxifenil]-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-(4-Bencilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 25 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(2-metoxicarboniletilsulfoniloxi)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-(4-Butilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-(4-Etilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(4-isopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 30 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(4-metilbencilsulfoniloxi)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-[4-(4-Clorobencilsulfoniloxi)-2-metoxifenil]-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(4-isobutilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 35 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfoniloxi)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-(4-Ciclopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(2-metoxi-4-metilsulfonilaminofenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-[4-(2-Clorobencilsulfoniloxi)-2-metoxifenil]-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 40 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(2-metilbencilsulfoniloxi)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-(4-Ciclopentilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-(4-Ciclohexilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,

- 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(3-metilbencilsulfoniloxi)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-(4-Ciclopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 5 7-[2-Metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfoniloxi)fenil]-8-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-(4-Isobutilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-(2-Metoxi-4-propilsulfoniloxifenil)-8-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 10 7-(4-Isopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-(4-Ciclopentilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-(2-Metoxi-4-metilsulfoniloxifenil)-8-(2-metoxifenilaminometil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 15 7-(4-Ciclopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(2-metoxifenilaminometil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-(2-Metoxi-4-metilsulfoniloxifenil)-8-(2-metoxi-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 8-(2-Metoxi-5-nitrofenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfoniloxi)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-(4-Isopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(2-metoxi-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 20 7-(4-Ciclopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(2-metoxi-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-(4-Ciclopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(2-metil-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-[2-Metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfoniloxi)fenil]-8-(2-metil-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-(2-Metoxi-4-metilsulfoniloxifenil)-8-(2-metil-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 25 7-(2-Metoxi-4-propilsulfoniloxifenil)-8-(4-metilbenzoiloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 8-(2-Metoxifenilaminometil)-7-[2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfoniloxi)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-(4-Isobutilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(2-metoxifenilaminometil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-(4-Ciclopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(5-fluoro-2-metilfenilaminometil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 30 8-(5-Fluoro-2-metilfenilaminometil)-7-(2-metoxi-4-propilsulfoniloxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-(4-Bencilaminopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(3-propilaminopropilsulfoniloxi)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 35 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(morfolin-4-il)propilsulfoniloxifenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(piperidin-1-il)cloropropilsulfoniloxifenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 40 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(N-dimetilaminoetil-N-metil)aminopropilsulfoniloxifenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona, y
- 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(N-metil-N-metilaminoetil)aminopropilsulfoniloxifenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona.

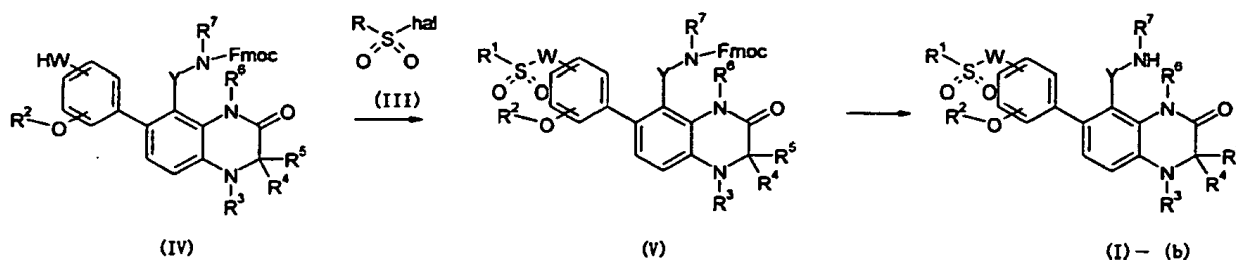
El presente compuesto se puede sintetizar de acuerdo con los siguientes procedimientos. Los procedimientos de preparación concretos individuales se explican de forma detallada en la sección de "Ejemplos de Producción" en los Ejemplos. Se pretende que estos ejemplos hagan que la presente invención sea más claramente comprensible, y no limitan el alcance de la presente invención. En las rutas de síntesis que siguen, hal representa un átomo de halógeno, fmoc representa un grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo y PG representa un grupo protector (Protective Group).

El presente compuesto (I) - (a) (el compuesto en el que X es un átomo de oxígeno, Z es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, OCO, OSO₂ en la fórmula general (1)) puede ser sintetizado de acuerdo con la ruta de síntesis 1. Esto es, el compuesto (I) - (a) puede ser dado por la reacción del compuesto (II) con el haluro correspondiente (III) en un disolvente orgánico tal como N,N-dimetilformamida (denominada en adelante DMF), tetrahidrofurano (denominado en adelante THF), 1,4-dioxano, dicloruro de metileno en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato potásico a una temperatura entre 0 °C y 50 °C durante un tiempo de un tiempo de 1 hora a 24 horas.



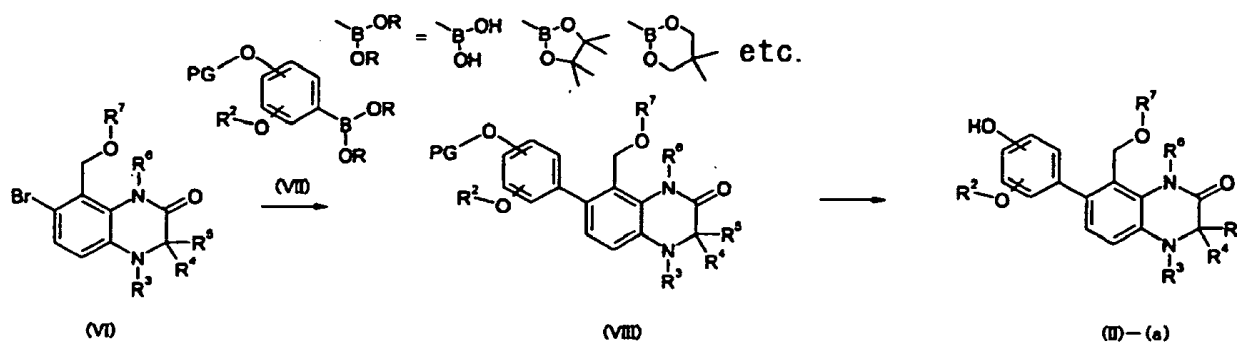
Ruta de síntesis 1

El presente compuesto (I) - (b) (el compuesto en el que X es un átomo de oxígeno, Z es NR₉, R₉ es un átomo de hidrógeno en la fórmula general (1)) puede ser sintetizado de acuerdo con la ruta de síntesis 2. Esto es, el compuesto (V) puede darse por la reacción del compuesto (IV) con el correspondiente haluro (III) en un disolvente orgánico tal como DMF, THF, 1,4-dioxano, dicloruro de metileno, en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato potásico a una temperatura de 0 °C a 50 °C durante un tiempo de 1 hora a 24 horas. El presente compuesto (I) - (b) puede darse por tratamiento del compuesto obtenido (V) en un disolvente orgánico tal como DMF, dicloruro de metileno en presencia de una base tal como piperidina a una temperatura de 0 °C a 50 °C durante un tiempo de 5 minutos a 24 horas.



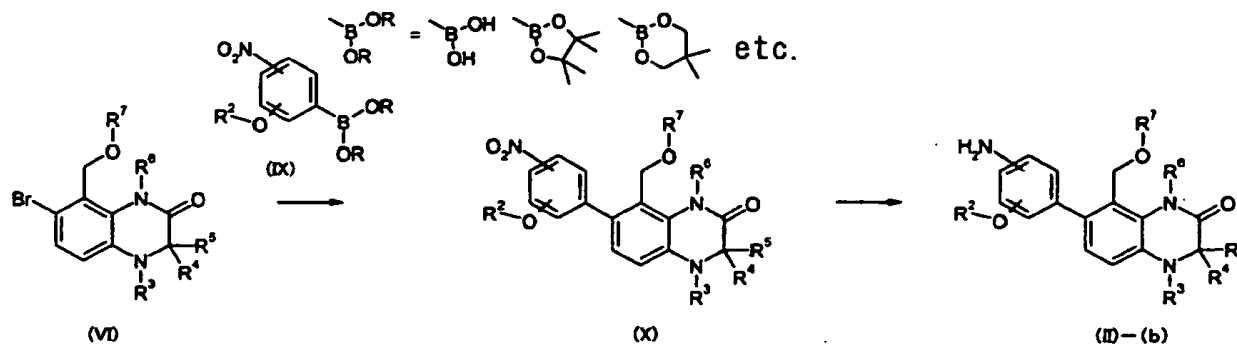
Ruta de síntesis 2

El compuesto (II) - (a) (el compuesto en el que W es un átomo de oxígeno, Y es un grupo metileno, Z es un átomo de oxígeno en el compuesto anterior (II)) puede ser sintetizado de acuerdo con la ruta de síntesis 3. Esto es, el compuesto (VIII) puede darse por la reacción del compuesto (VI) con el correspondiente ácido borónico (VII) en un disolvente tal como DMF, 1,4-dioxano, etanol, tolueno, agua, en presencia de una base tal como carbonato de cesio, carbonato sódico, hidrógeno carbonato sódico, fosfato potásico, y un catalizador tal como dicloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) a una temperatura de 50 °C a 120 °C durante un tiempo de 10 minutos a 48 horas. El compuesto (II) - (a) puede darse mediante la desprotección del grupo protector en el compuesto obtenido (VIII) en condiciones apropiadas.



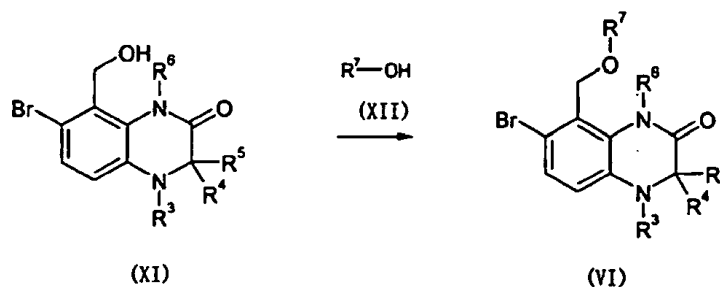
Ruta de síntesis 3

El compuesto (II) - (b) (el compuesto en el que W es NH, Y es un grupo metileno, Z es un átomo de oxígeno en el compuesto (II) anterior) puede ser sintetizado de acuerdo con la ruta de síntesis 4. Esto es, el compuesto (X) puede darse por la reacción del compuesto (VI) con el correspondiente ácido borónico (IX) en un disolvente tal como DMF, 1,4-dioxano, etanol, tolueno, agua, en presencia de una base tal como carbonato de cesio, carbonato sódico, hidrógeno carbonato sódico, fosfato potásico y un catalizador tal como dicloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) a una temperatura de 50 °C a 120 °C durante un tiempo de 10 minutos a 48 horas. El compuesto (II) - (b) puede darse por tratamiento del compuesto obtenido (X) en un disolvente tal como DMF, metanol en presencia de un agente reductor tal como cloruro de estaño (II), hierro a una temperatura entre la temperatura ambiente y 100 °C, durante un tiempo de 1 hora a 24 horas.



Ruta de síntesis 4

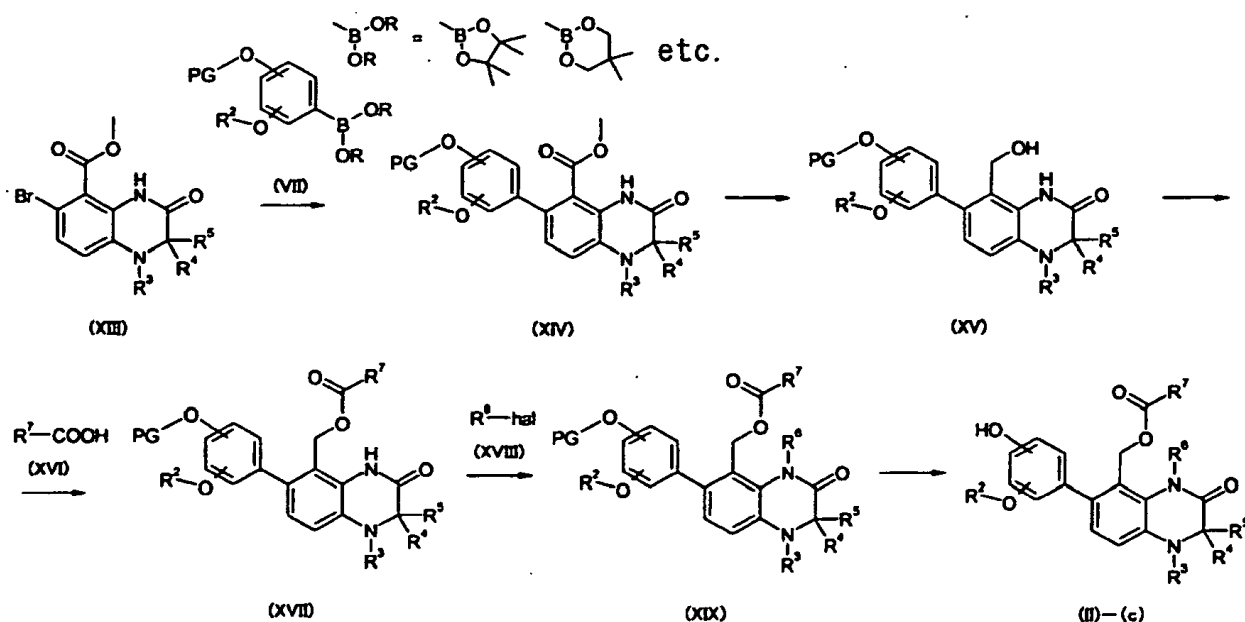
El compuesto (VI) se puede sintetizar de acuerdo con la ruta de síntesis 5. Esto es, el compuesto (VI) puede darse por la reacción del compuesto (XI) con el correspondiente fenol (XII) en un disolvente orgánico tal como benceno, THF en presencia de una fosfina tal como trifenilfosfina, tributilfosfina y un reactivo tal como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, 1,1'- (azodicarbonil) dipiperidina a temperatura ambiente durante un tiempo de 1 hora a 2 días.



Ruta de síntesis 5

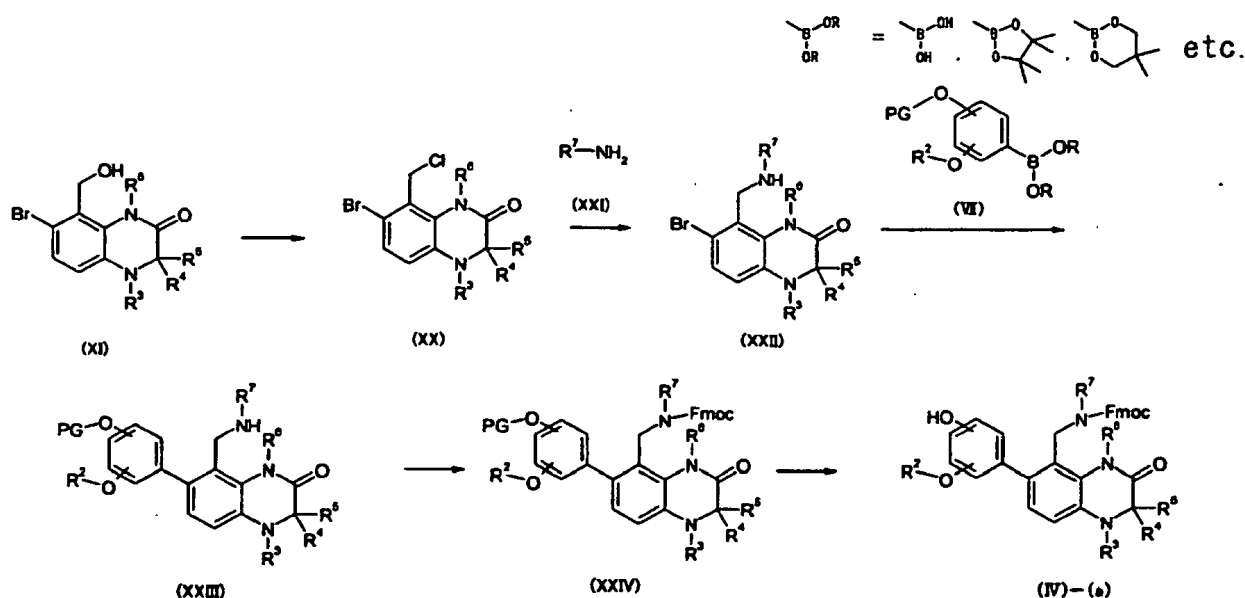
El compuesto (II) - (c) (el compuesto en el que W es un átomo de oxígeno, Y es un grupo metileno, Z es OCO en el compuesto anterior (II)) puede ser sintetizado de acuerdo con la vía de síntesis 6. Esto es, el compuesto (XIV) puede darse mediante la reacción del compuesto (XIII) con el correspondiente ácido borónico (VII) en un disolvente tal

como DMF, 1,4-dioxano, etanol, tolueno, agua, en presencia de una base tal como carbonato de cesio, carbonato sódico, hidrógeno carbonato sódico, fosfato potásico y un catalizador tal como dicloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) a una temperatura de 50 °C a 120 °C durante un tiempo de 10 minutos a 48 horas. El compuesto (XV) puede darse mediante el tratamiento del compuesto obtenido (XIV) en un disolvente orgánico tal como dietil éter, THF, en presencia de un agente reductor tal como hidruro de aluminio y litio a una temperatura de 0 °C a 50 °C durante un tiempo de 1 hora a 24 horas. El compuesto (XVII) puede darse mediante la reacción del compuesto obtenido (XV) con cloruro de metanosulfonilo en un disolvente orgánico tal como dicloruro de metileno, THF, en presencia de una base tal como trietilamina, DIEA a una temperatura entre 0 °C y la temperatura ambiente durante un tiempo de 30 minutos a 24 horas, seguido por la reacción con el correspondiente ácido carboxílico (XVI) en un disolvente orgánico tal como DMF, THF, etanol, en presencia de una base tal como carbonato potásico, hidruro sódico a una temperatura de 0 °C a 100 °C durante un tiempo de 1 hora a 48 horas. El compuesto (XIX) puede darse mediante la reacción del compuesto obtenido (XVII) con el haluro correspondiente (XVIII) en un disolvente orgánico tal como DMF, THF, 1,4-dioxano, dicloruro de metileno en presencia de una base tal como carbonato de cesio, carbonato potásico a una temperatura de 0 °C a 50 °C durante un tiempo de 1 hora a 24 horas. El compuesto (II) - (c) puede darse mediante la desprotección del grupo protector en el compuesto obtenido (XIX) en una condición adecuada.



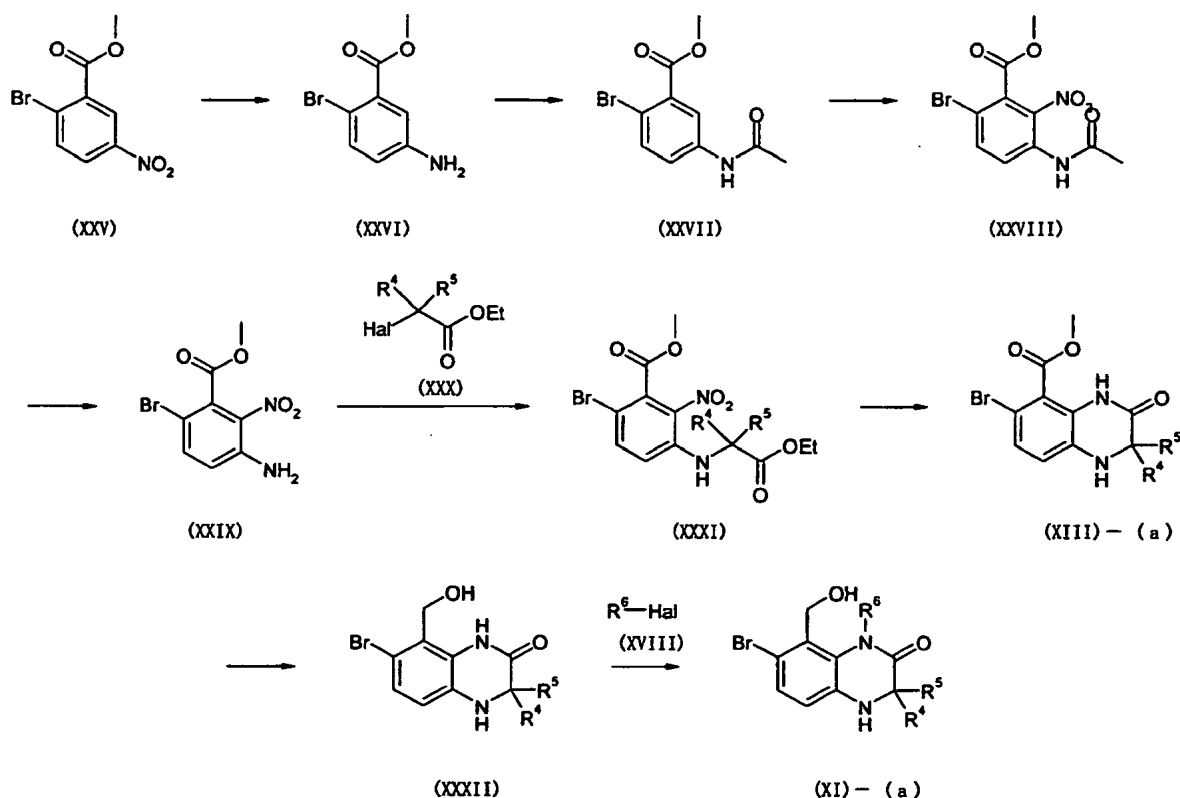
Ruta de síntesis 6

El compuesto (IV) - (a) (el compuesto en el que W es un átomo de oxígeno, Y es un grupo metileno en el compuesto (IV)) se puede sintetizar de acuerdo con la vía de síntesis 7. Eso es, el compuesto (XX) puede darse por reacción del compuesto (XI) con cloruro de metanosulfonilo en un disolvente orgánico tal como dicloruro de metileno, THF en presencia de una base tal como trietilamina, DIEA a una temperatura entre 0 °C y la temperatura ambiente durante 30 minutos a 24 horas. El compuesto (XXII) puede darse mediante la reacción del compuesto (XX) con la amina correspondiente (XXI) en un disolvente orgánico tal como DMF, THF, etanol en presencia de una base tal como carbonato potásico, hidruro sódico a una temperatura de 0 °C a 100 °C durante un tiempo de 1 hora a 48 horas. El compuesto (XXIII) puede darse por la reacción del compuesto obtenido (XXII) con el correspondiente ácido borónico (VII) en un disolvente tal como DMF, 1,4-dioxano, etanol, tolueno, agua, en presencia de una base tal como carbonato de cesio, carbonato sódico, hidrógeno carbonato sódico, fosfato potásico y un catalizador tal como dicloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) a una temperatura de 50 °C a 120 °C durante un tiempo de 1 hora a 48 horas. El compuesto (XXIV) puede darse mediante la reacción del compuesto obtenido (XXIII) con cloruro de 9-fluorenilmetoxycarbonilo en un disolvente tal como 1,4-dioxano, agua, en presencia de una base tal como hidrógeno carbonato sódico a una temperatura de 0 °C a 50 °C durante un tiempo de 1 hora a 24 horas. El compuesto (IV) - (a) puede darse mediante la desprotección del grupo protector en el compuesto obtenido (XXIII) en las condiciones adecuadas.



Ruta de síntesis 7

El compuesto anterior (XI) - (a) (el compuesto en el que R^3 es un átomo de hidrógeno en el compuesto anterior (XI)) y el compuesto anterior (XIII) - (a) (el compuesto en el que R^3 es un átomo de hidrógeno en el compuesto anterior (XIII)) puede ser sintetizado de acuerdo con la ruta de síntesis 8. Eso es, el compuesto (XXVI) puede darse mediante el tratamiento del compuesto (XXV) en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, DMF, en presencia de un agente reductor tal como cloruro de estaño (II), hierro a una temperatura de 50 °C a 120 °C durante un tiempo de 1 hora a 12 horas. El compuesto (XXVII) puede darse por el tratamiento del compuesto obtenido (XXVI) con un agente de acetilación tal como cloruro de acetilo, anhídrido acético en un disolvente orgánico tal como dicloruro de metileno, THF, en presencia de una base tal como trietilamina, DIEA a una temperatura de 0 °C a 50 °C durante un tiempo de 1 hora a 12 horas. El compuesto (XXVIII) puede darse por la reacción del compuesto obtenido (XXVII) con ácido nítrico en un disolvente tal como agua, en presencia de un ácido tal como ácido sulfúrico a una temperatura entre -20 °C y la temperatura ambiente, durante un tiempo de 30 minutos a 12 horas. El compuesto (XXIX) puede darse mediante el tratamiento del compuesto obtenido (XXVIII) en un disolvente orgánico tal como metanol en presencia de un ácido tal como el complejo de trifluoruro de boro y dietil éter a una temperatura entre 50 °C y la temperatura de reflujo, durante un tiempo de 1 hora a 12 horas. El compuesto (XXXI) puede darse mediante la reacción del compuesto obtenido (XXIX) con el haluro correspondiente (XXX) en presencia de una base tal como carbonato de cesio, carbonato potásico a una temperatura de 50 °C a 120 °C durante un tiempo de 1 hora a 120 horas. El compuesto (XIII) - (a) puede darse mediante el tratamiento del compuesto obtenido (XXXI) en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, DMF, en presencia de un agente reductor tal como cloruro de estaño (II), hierro a una temperatura de 50 °C a 120 °C durante un tiempo de 1 hora a 12 horas. El compuesto (XXXII) puede darse mediante el tratamiento del compuesto obtenido (XIII) - (a) en un disolvente orgánico tal como dietil éter, THF y en presencia de un agente reductor tal como hidruro de aluminio y litio a una temperatura de 0 °C a 50 °C durante un tiempo de 1 hora a 24 horas. El compuesto (XI) - (a) puede darse por la reacción del compuesto obtenido (XXXII) con el correspondiente haluro (XVIII) en un disolvente orgánico tal como DMF, THF, 1,4-dioxano, dicloruro de metileno en presencia de una base tal como carbonato de cesio, carbonato potásico a una temperatura de 0 °C a 50 °C durante un tiempo de 1 hora a 24 horas.



Ruta de síntesis 8

Como se indica en lo expuesto anteriormente, el receptor de glucocorticoides está asociado con la aparición de diversas enfermedades como las descritas anteriormente, por lo tanto, el presente compuesto que tiene una excelente actividad de unión al receptor de glucocorticoides es útil como modulador del receptor de glucocorticoides. Los detalles del efecto farmacológico se explicarán con más detalle en la sección de "Ensayo farmacológico" en los Ejemplos descritos más adelante.

El presente compuesto se puede administrar bien sea oralmente o bien parenteralmente. Los ejemplos de la forma de dosificación incluyen un comprimido, una cápsula, un gránulo, un polvo, una inyección, un colirio, un supositorio, preparado de absorción percutánea, una pomada, un aerosol (incluyendo un inhalador) y similares, y tal preparado puede obtenerse usando una técnica usada comúnmente.

Por ejemplo, un preparado oral tal como un comprimido, una cápsula, un gránulo o un polvo, puede obtenerse opcionalmente añadiendo la cantidad necesaria de un excipiente tal como lactosa, manitol, almidón, celulosa cristalina, anhídrido silícico ligero, carbonato cálcico o hidrógeno fosfato cálcico; un lubricante tal como ácido esteárico, estearato de magnesio o talco; un aglutinante tal como almidón, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa o polivinilpirrolidona; un agente desintegrante tal como carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa de baja sustitución o citrato cálcico; un agente de recubrimiento tal como hidroxipropilmetil celulosa, macrogol o una resina de silicona; un agente estabilizante tal como p-hidroxibenzoato de etilo o alcohol bencílico; un agente corrector tal como un agente edulcorante, un agente de acidez o un saborizante, o similares.

Un preparado parenteral tal como una inyección o un colirio puede prepararse opcionalmente añadiendo la cantidad necesaria de un agente de tonicidad tal como cloruro sódico, glicerina concentrada, propilenglicol, polietilenglicol, cloruro potásico, sorbitol o manitol; un tampón tal como fosfato sódico, hidrógeno fosfato sódico, acetato sódico, ácido cítrico, ácido acético glacial o trometamol; un agente tensioactivo tal como polisorbato 80, polioxi 40 estearato o aceite de ricino hidrogenado polioxi etileno 60, un estabilizante tal como citrato sódico o edetato sódico; un agente conservante tal como cloruro de benzalconio, parabén, cloruro de benzotónio, éster de p-hidroxibenzoato, benzoato sódico, clorobutanol o ácido sórbico; un agente de ajuste del pH tal como ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido acético glacial, hidróxido sódico, carbonato sódico o hidrógeno carbonato sódico; un agente relajante, tal como alcohol bencílico, o similares.

La dosis del presente compuesto puede ser elegida apropiadamente dependiendo de los síntomas, la edad, la forma de dosificación o similares. Por ejemplo, en el caso de un preparado oral, se puede administrar en una cantidad de generalmente 0,01 a 1000 mg, preferiblemente de 1 a 100 mg por día en una dosis única o varias dosis divididas. Además, en el caso de un colirio, se puede administrar un preparado que contiene el presente compuesto a una

concentración de generalmente 0,0001% a 10% (p/v), preferiblemente de 0,01% a 5% (p/v) en una sola dosis o varias dosis divididas.

A continuación se describirán Ejemplos de Producción del presente compuesto, Ejemplos de Preparación y resultados de Ensayos Farmacológico. Sin embargo, estos ejemplos se describen con el fin de una mejor comprensión de la presente invención y se entiende que no limitan el alcance de la presente invención.

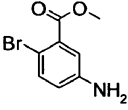
[Ejemplo de Producción]

Ejemplo de Referencia 1

7-Bromo-8-hidroximetil-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 1)

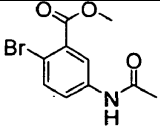
5-Amino-2-bromobenzoato de metilo (Compuesto de referencia N° 1-(1))

- 10 Se disolvió 2-bromo-5-nitrobenzoato de metilo (25,3 g, 97,3 mmoles) en metanol anhidro (500 mL), a ello se añadió cloruro de estaño (II) (93,3 g, 487 mmoles), y después la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se añadieron acetato de etilo (500 mL) y agua (100 mL), se neutralizó la mezcla con una solución acuosa de hidróxido sódico 4N, y después se filtró sobre celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida, se añadió al mismo acetato de etilo (200 mL), y luego la mezcla se lavó con solución acuosa saturada de hidrogeno carbonato sódico (200 mL, dos veces), agua (200 mL), y salmuera saturada (200 mL) sucesivamente. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar el compuesto de referencia del título (21,0 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido. (Rendimiento 94%)

	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,80 (s, 3H); 5,55 (s, 2H); 6,63 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H)
---	---

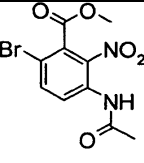
5-Acetilamino-2-bromobenzoato de metilo (Compuesto de Referencia N° 1-(2))

- 20 Se disolvieron 5-amino-2-bromobenzoato de metilo (Compuesto de Referencia N° 1-(1), 21,0 g, 91,2 mmoles) y trietilamina (19,0 mL, 137 mmoles) en diclorometano anhidro (450 mL), se añadió cloruro de acetilo (13,0 mL, 182 mmoles) gota a gota a lo largo de 30 minutos bajo enfriamiento con hielo, y después la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (200 mL, dos veces), solución acuosa saturada de hidrogeno carbonato sódico (200 mL, dos veces), y salmuera saturada (200 mL) sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se filtró con hexano - acetato de etilo (20:1) para dar el compuesto de referencia del título (24,2 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. (Rendimiento 98%).

	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,06 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 7,63-7,66 (m, 2H); 8,07 (s, 1H); 10,25 (s, 1H)
---	---

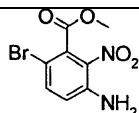
3-Acetilamino-6-bromo-2-nitrobenzoato de metilo (Compuesto de Referencia N° 1-(3))

- 30 A ácido sulfúrico concentrado (150 mL), se añadió en porciones 5-acetilamino-2-bromobenzoato de metilo (Compuesto de Referencia N° 1-(2), 18,5 g, 68,1 mmoles) a 0 °C, y a ello se añadió gota a gota ácido nítrico (150 mL) a lo largo de 1 hora. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se vertió en hielo fundente (1 L), y luego se extrajo el conjunto con acetato de etilo (500 mL, dos veces). La capa orgánica se lavó con agua (1 L, dos veces), solución acuosa saturada de hidrogeno carbonato sódico (1 L), y salmuera saturada (1 L) sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto de referencia del título (13,4 g) en forma de un sólido amarillo. (Rendimiento 62%).

	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,05 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 10,48 (s, 1H)
---	--

Metil 3-amino-6-bromo-2-nitrobenzoato de metilo (Compuesto de Referencia N° 1 - (4))

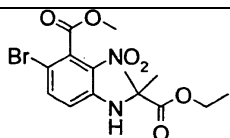
Se disolvió 3-acetilamino-6-bromo-2-nitrobenzoato de metilo (Compuesto de Referencia N° 1-(3), 13,4 g, 42,2 mmoles) en metanol (240 mL), a ello se añadió complejo de trifluoruro de boro y eterato de dietilo (24,0 mL, 190 mmoles), y luego la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Después de que la mezcla de reacción fuese neutralizada con hidrógeno carbonato sódico (48 g), la mezcla se concentró a presión reducida. Después se añadieron acetato de etilo (500 mL) y agua (700 mL) y la mezcla se sometió a un proceso de reparto, la capa de acetato de etilo se lavó con agua (700 mL) y salmuera saturada (700 mL) sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar el compuesto de referencia del título (11,6 g) en forma de un sólido de color naranja. (Rendimiento 100%).



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3,98 (s, 3H); 6,15 (s ancho, 2H); 6,78 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 7,48 (d, J = 9,2 Hz, 1H)

10 6-Bromo-3-[(2-etoxicarbonil) propan-2-il] amino-2-nitrobenzoato de etilo (Compuesto de Referencia N° 1-(5))

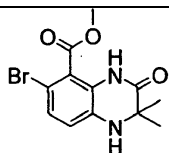
Una mezcla de 3-amino-6-bromo-2-nitrobenzoato de metilo (Compuesto de Referencia N° 1-(4), 11,6 g, 42,0 mmoles), 2-bromoisobutirato de etilo (60,4 mL, 412 mmoles), yoduro potásico (7,76 g, 46,2 mmoles) y carbonato de cesio (56,1 g, 172 mmoles) se agitó a 85 °C durante 4 días. Después de enfriar, se añadieron acetato de etilo (500 mL) y agua (500 mL), la mezcla se repartió, y después se extrajo la capa de agua con acetato de etilo (300 mL). La capa orgánica se reunió, se lavó con agua (1 L, dos veces) y salmuera saturada (1 L) sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto de referencia del título (5,08 g) en forma de un aceite de color naranja. (Rendimiento 31%).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H); 1,65 (s, 6H); 3,98 (s, 3H); 4,20 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 6,56 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 7,49 (d, J = 9,4 Hz, 1H); 8,31 (s, 1H)

20 7-bromo-8-metoxicarbonil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 1-(6)).

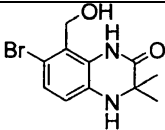
Se disolvió 6-bromo-3-[(2-etoxicarbonil) propan-2-il] amino-2-nitrobenzoato de metilo (Compuesto de Referencia N° 1-(5), 105 mg, 0,26 mmoles) en etanol anhidro (4,5 mL), a ello se añadió cloruro de estaño (II) (247 mg, 1,30 mmoles), y luego la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 horas. Después de la mezcla de reacción se enfrió, se añadió acetato de etilo (25 mL), se neutralizó la mezcla con solución acuosa de hidrógeno carbonato sódico, y después se filtró sobre celite. Después de repartirse el filtrado, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL, dos veces), la capa orgánica reunida se lavó con agua (50 mL, dos veces) y con salmuera saturada (50 mL) sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto de referencia del título (56,3 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. (Rendimiento 70%).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,39 (s, 6H); 3,86 (s, 1H); 3,98 (s, 3H); 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,89 (s, 1H)

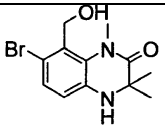
35 7-bromo-8-hidroximetil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 1-(7))

Se suspendió hidruro de aluminio y litio (38,5 mg, 1,01 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (0,5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano anhidro (1,5 mL) de 7-bromo-8-metoxicarbonil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 1, 101 mg, 0,323 mmoles) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. A ello se añadieron sucesivamente acetato de etilo (10 mL), agua (10 mL), y la solución acuosa de hidrócloruro 1 N (2 mL) y la mezcla se repartió. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (10 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto de referencia del título (67,4 mg) como un producto amorfo de color naranja. (Rendimiento 74%).

	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,39 (s, 6H); 3,18 (s ancho, 1H); 3,75 (s, 1H); 4,99 (d, J = 9,5 Hz, 2H); 6,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 9,40 (s, 1H)
---	---

7-bromo-8-hidroximetil-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 1).

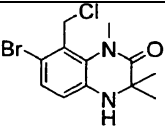
- 5 Una mezcla de 7-bromo-8-hidroximetil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 1- (7), 62,7 mg, 0,220 mmoles), yoduro de metilo (68,6 l, 1,10 mmoles) y carbonato de cesio (180 mg, 0,552 mmoles) se suspendió en N,N-dimetilformamida anhidra (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadieron acetato de etilo (10 mL) y agua (10 mL) a la mezcla de reacción, y se repartieron. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (10 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto de referencia del título (45,5 mg) en forma de un producto amorfo de color naranja. (Rendimiento 69%).

	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,31 (s, 6H); 3,56 (s, 3H); 3,77 (s ancho, 1H); 4,73 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 6,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H)
---	---

Ejemplo de Referencia 2

- 15 7-bromo-8-clorometil-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H- quinoxalin -2-ona (Compuesto de Referencia N° 2).

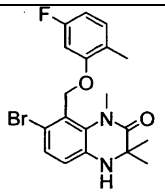
- Se disolvió 7-bromo-8-hidroximetil-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 1, 37,5 mg, 0,125 mmoles) en diclorometano anhidro (1 mL), y a ello se añadieron trietilamina (20,9 µL, 0,150 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (10,7 µL, 0,138 mmoles) sucesivamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron acetato de etilo (10 mL) y agua (10 mL) a la mezcla de reacción y se sometieron a reparto. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (10 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto de referencia del título (28,7 mg) en forma de un producto amorfo naranja. (Rendimiento 72%).

	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,30 (s, 6H); 3,55 (s, 3H); 3,76 (s ancho, 1H); 4,76 (s, 2H); 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H)
---	---

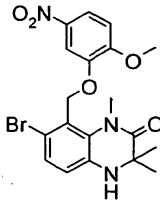
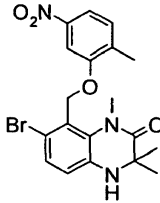
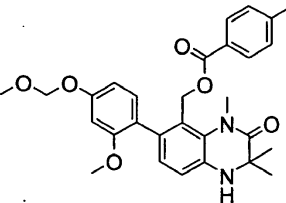
- 25 Ejemplo de Referencia 3

7-Bromo-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de referencia N° 3-1)

- 30 Una mezcla de 7-bromo-8-hidroximetil-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 1, 805 mg, 2,69 mmoles), 5-fluoro-2-metilfenol (382 µL, 3,50 mmoles), y tri-n-butilfosfina (874 µL, 3,50 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (25 mL), a ello se añadió 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (883 mg, 3,50 mmoles), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron a ello 5-fluoro-2-metilfenol (382 µL, 3,50 mmoles), tri-n-butilfosfina (874 µL, 3,50 mmoles), y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (890 mg, 3,53 mmoles) y se siguió agitando durante 20 minutos. Después de haberse añadido hexano (15 mL) a la mezcla de reacción y haberse separado mediante filtración los sólidos precipitados, el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto de referencia del título (900 mg) en forma de un sólido incoloro. (Rendimiento 82%).

	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,24 (s, 6H); 2,13 (s, 3H); 3,41 (s, 3H); 3,78 (s ancho, 1H); 5,16 (s, 2H); 6,54-6,57 (m, 1H); 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,05 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H)
---	--

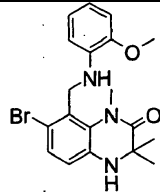
Usando cualquiera entre los Compuestos de Referencia N° 1, 12-1, y compuestos disponibles, se obtuvieron los siguientes Compuestos de Referencia (N° 3-2 - 3-4) por un método similar al del Compuesto de Referencia N° 3-1.

<p>7-Bromo-8-(2-metoxi-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-1,3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 3-2)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (s, 6H); 3,46 (s, 3H); 3,78 (s, 1H); 3,94 (s, 3H); 5,26 (s, 2H); 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,93 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,85 (d, J = 2 0,5 Hz, 1H); 7,95 (dd, J = 9,1, 2. 5 Hz, 1H)</p>
<p>7-bromo-8-(2-metil-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-1,3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de referencia N° 3-3)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (s, 6H); 2,28 (s, 3H); 3,41 (s, 3H); 3,81 (s, 1H); 5,29 (s, 2H); 6,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 7,79 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H)</p>
<p>7-(2-metoxi-4-metoximetoxifenil)-8-(4-metilbenzoiloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 3 -4)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (s, 3H); 1,42 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 3,45 (s, 3H); 3,50 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,76 (s, 1H); 5,18 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 5,18 (s, 2H); 5,33 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 6,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,65 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H); 6,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 6,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H)</p>

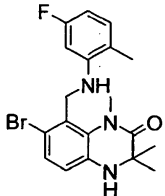
5 Ejemplo de Referencia 4

7-bromo-8-(2-metoxifenilaminometil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 4-1)

- Se suspendieron 7-bromo-8-clorometil-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1-H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 2, 1,82 g, 5,73 mmoles), 2-metoxianilina (728 µL, 6,46 mmoles), y carbonato potásico (1,19 g, 8,61 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (30 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. Después de enfriar, se añadieron acetato de etilo (100 mL) y dietil éter (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (200 mL, 100 mL) y salmuera saturada (100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto de referencia del título (1,45 g) en forma de un producto amorfo amarillo pálido. (Rendimiento 63%).

	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (s, 6H); 3,50 (s, 3H); 3,74 (s, 1H); 3,84 (s, 3H); 4,30 (d, J = 5,6 Hz, 2H); 4,73 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 6,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,67 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H); 6,72 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H); 6,80 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H); 6,89 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H); 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H)</p>
---	---

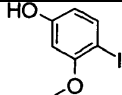
Usando uno cualquiera entre los compuestos de referencia N° 2 y compuestos disponibles, se obtuvo el siguiente Compuesto de Referencia (N° 4-2) por un método similar al del Compuesto de Referencia N° 4-1.

<p>7-bromo-8-(5-fluoro-2-metilfenilaminometil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 4-2)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,30 (s, 6H); 2,11 (s, 3H); 3,47 (s, 3H); 3,78 (s, 1H); 4,12 (s ancho, 1H); 4,30 (d, J = 5,5 Hz, 2H); 6,35-6,40 (m, 2H); 6,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 6,98 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H)</p>
--	--

5 Ejemplo de Referencia 5

5-Hidroxi-2-yodoanisol (Compuesto de Referencia N° 5)

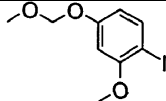
Una mezcla de 3-metoxifenol (600 mg, 4,83 mmoles) y N-yodosuccinimida (1,09 g, 4,84 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida anhidra (25 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron acetato de etilo (100 mL) y dietil éter (100 mL). La capa orgánica se lavó con solución acuosa al 1% de tiosulfato sódico (200 mL), agua (100 mL), y salmuera saturada (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto de referencia del título (167 mg) en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 14%).

	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,85 (s, 3H); 4,82 (s, 1H); 6,25 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H); 6,40 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H)</p>
---	---

15 Ejemplo de Referencia 6

2-Yodo-5-metoximetoxianisol (Compuesto de Referencia N° 6)

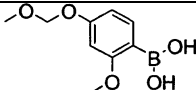
Una mezcla de 5-hidroxi-2-yodoanisol (Compuesto de Referencia N° 5, 4,30 g, 17,2 mmoles), clorodimetil éter (2,46 mL, 32,4 mmoles), y carbonato potásico (5,94 g, 43,0 mmoles) se suspendió en N,N -dimetilformamida anhidra (80 mL) y se agitó a 50 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y dietil éter (200 mL). Se lavó con agua (300 mL), y después la capa acuosa se extrajo con dietil éter (100 mL). Después de reunir las capas orgánicas, se lavaron con agua (200 mL, dos veces) y salmuera saturada (100 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto de referencia del título (958 mg) en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento 19%).

	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,48 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 5,16 (s, 2H); 6,48 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H); 6,57 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H)</p>
---	---

Ejemplo de Referencia 7

30 Ácido 2-metoxi-4-metoximetoxifenilborónico (Compuesto de Referencia N° 7-1)

Una mezcla de 2-yodo-5-metoximetoxianisol (Compuesto de Referencia N° 6, 100 mg, 0,340 mmoles), bis (neopentilglicolato)diborano (115 mg, 0,509 mmoles), acetato potásico (66,7 mg, 0,680 mmoles), y complejo de [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno] paladio (II) dicloruro diclorometano (1:1) (27,8 mg, 0,034 mmoles) se suspendió en dimetilsulfóxido (1,5 mL), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 horas. Después de enfriar, se añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL) y se sometió a reparto. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto de referencia del título (57,6 mg) en forma de un sólido incoloro. (Rendimiento 80%).

	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,49 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 5,21 (s, 2H); 5,58 (s, 2H); 6,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 6,70 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H); 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H)
---	---

Usando compuestos disponibles se obtuvo el siguiente Compuesto de Referencia (Nº 7-2) por un método similar al del Compuesto de Referencia Nº 7-1.

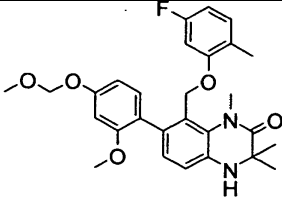
2-(5,5-Dimetil[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-5-nitroanisol (Compuesto de Referencia Nº 7-2)	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,98 (s, 6H); 3,47 (s, 4H); 3,86 (s, 3H); 7,67 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,77 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H)
---	---

5

Ejemplo de Referencia 8

8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(2-metoxi-4-metoximetoxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona
(Compuesto de Referencia Nº 8-1)

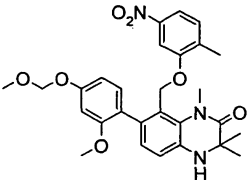
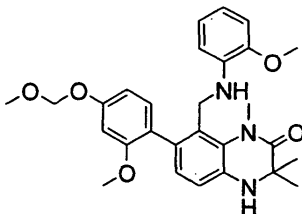
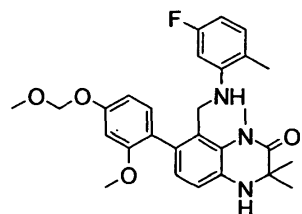
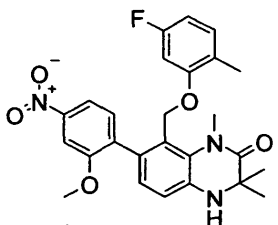
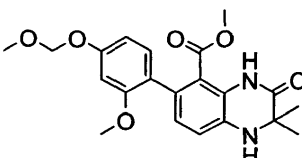
- 10 Bajo atmósfera de argón, se suspendió una mezcla de 7-bromo-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia Nº 3-1, 2,32 g, 5,70 mmoles), ácido 2-metoxi-4-metoximetoxifenilborónico (Compuesto de Referencia Nº 7-1, 2,43 g, 11,5 mmoles), carbonato de cesio (9,46 g, 29,0 mmoles), y bis (trifenilfosfina) paladio (II) dicloruro (415 mg, 0,591 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (25 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. Después de enfriar, se añadieron acetato de etilo (150 mL) y agua (150 mL) y se sometió a reparto. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (150 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto de referencia del título (2,73 g) en forma de un sólido incoloro. (Rendimiento 97%).
- 15

	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 0,90 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 3,47 (s, 3H); 3,53 (s, 3H); 3,68 (s, 1H); 3,81 (s, 3H); 4,86 (d, J = 13,1 Hz, 1H); 5,22 (d, J = 13,1 Hz, 1H); 5,23 (s, 2H); 6,05 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H); 6,38 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H); 6,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,75 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H); 6,87-6,91 (m, 1H); 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H)
---	---

- 20 Usando cualquier compuesto entre los Compuestos de Referencia Nº 1-(6), 3-1, 3-3, 4-1, 4-2, 7-1, 7-2 y compuestos disponibles, se obtuvieron los siguientes Compuestos de Referencia (Nº 8-2, 8-7) por un método similar al del Compuesto de Referencia Nº 8-1.

7-(2-metoxi-4-metoximetoxifenil)-8-(2-metoxi-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-tri-metil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia Nº 8-2)	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 0,68 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 3,53 (s, 6H); 3,65 (s, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 5,00 (d, J = 13,9 Hz, 1H); 5,22 (d, J = 6,7 Hz, 1H); 5,25 (d, J = 6,7 Hz, 1H); 5,45 (d, J = 13,9 Hz, 1H); 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 6,79 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H); 6,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,73 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H)
---	---

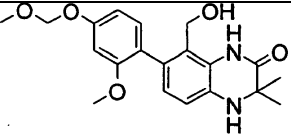
25

<p>7-(2-metoxi-4-metoximetoxifenil)-8-(2-metil-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 8-3)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,61 (s, 3H); 1,36 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 3,51 (s, 3H); 3,53 (s, 3H); 3,66 (s, 1H); 3,83 (s, 3H); 4,99 (d, J = 14,1 Hz, 1H); 5,22 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 5,25 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 5,45 (d, J = 14,1 Hz, 1H); 6,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,83 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H); 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,57 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H)</p>
<p>7-(2-metoxi-4-metoximetoxifenil)-8-(2-metoxifenilaminometil)-1,3,3-trimetil-il-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 8-4)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,16 (s, 3H); 1,42 (s, 3H); 3,46 (s, 3H); 3,50 (s, 3H); 3,70 (s, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 4,13 (d, J = 5,3 Hz, 2H); 4,52 (t, J = 5,3 Hz, 1H); 5,19 (s, 2H); 6,34 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H); 6,56 (td, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H); 6,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,65-6,67 (m, 2H); 6,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,72 (td, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H); 6,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H)</p>
<p>8-(5-Fluoro-2-metilfenilaminometil)-7-(2-metoxi-4-metoximetoxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 8-5)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,17 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,85 (s, 3H); 3,42 (s, 3H); 3,51 (s, 3H); 3,73 (s, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,83 (s ancho, 1H); 4,13 a 4,23 (m, 2H); 5,20 (s, 2H); 6,03 (dd, J = 11,7, 2,5 Hz, 1H); 6,22 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H); 6,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 6,71 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H); 6,81-6,85 (m, 1H); 6,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H)</p>
<p>8-(5-Fluoro-2-metilfenoxi)-7-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 8-6)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,05 (s, 3H); 1,31 (s, 3H); 1,99 (s, 3H); 3,45 (s, 3H); 3,85 (s, 1H); 3,93 (s, 3H); 4,75 (d, J = 13,2 Hz, 1H); 5,15 (d, J = 13,2 Hz, 1H); 6,05 (dd, J = 11,0, 2,4 Hz, 1H); 6,43 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H); 6,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,92 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 7,93 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H)</p>
<p>8-Metoxicarbonil-7-(2-metoxi-4-metoximetoxifenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 8-7)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (s ancho, 6H); 3,52 (s, 3H); 3,54 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,81 (s ancho, 1H); 5,21 (s, 2H); 6,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 6,69 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H); 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 6,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 9,51 (s, 1H)</p>

Ejemplo de Referencia 9

5 8-hidroximetil-7-(2-metoxi-4-metoximetoxifenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 9)

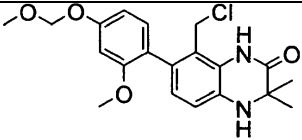
Se suspendió hidruro de aluminio y litio (753 mg, 19,8 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (60 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) de 8-metoxicarbonil-7-(2-metoxi-4-metoximetoxifenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 8 -7, 4,87 g, 12,2 mmoles) a -10 °C, y se agitó durante 40 minutos a la misma temperatura. Después de haber añadido acetato de etilo (10 mL), agua (10 mL), y solución acuosa de hidrócloruro 2 N (15 mL) a la mezcla de reacción sucesivamente, se añadió a la misma acetato de etilo (300 mL). Se añadió agua (300 mL) y el conjunto se sometió a reparto. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (400 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto de referencia del título (1,86 g) en forma de sólido de color amarillo. (Rendimiento 41%).

	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,38 (s, 3H); 1,49 (s, 3H); 2,13 (t, J = 6,9 Hz, 1H); 3,53 (s, 3H); 3,75 (s, 4H); 4,45 (d, J = 6,9 Hz, 2H); 5,2 2 (s, 2H); 6,67 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 6,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,72 (dd, J = 8,0, 2,7 Hz, 1H); 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 8,57 (s, 1H)
---	--

Ejemplo de Referencia 10

8-clorometil-7-(2-metoxi-4-metoximetoxifenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 10)

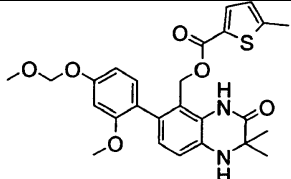
Se disolvió 8-hidroximetil-7-(2-metoxi-4-metoximetoxifenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 9, 495 mg, 1,33 mmoles) en diclorometano anhidro (10 mL), y se añadieron trietilamina (250 µL, 1,80 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (113 µL, 1,46 mmoles) sucesivamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto de referencia del título (239 mg) en forma de un producto amorfo amarillo. (Rendimiento 46%).

	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,44 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 3,53 (s, 3H); 3,74 (s, 4H); 4,42 (s, 2H); 5,22 (s, 2H); 6,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,70 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H); 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,85 (s ancho, 1H)
---	---

Ejemplo de Referencia 11

7-(2-Metoxi-4-metoximetoxifenil)-8-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona, (Compuesto de Referencia N° 11)

Una mezcla de 8-clorometil-7-(2-metoxi-4-metoximetoxifenil)-3,3-di-metil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 10, 238 mg, 0,609 mmoles), ácido 5-metil-2-tiofenocarboxílico (133 mg, 0,936 mmoles), y carbonato potásico (261 mg, 1,89 mmoles) se suspendió en N,N-dimetilformamida anhidra (5 mL) y se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL). Se lavó con agua (100 mL) y salmuera saturada (100 mL) sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto de referencia del título (264 mg) en forma de un producto amorfo amarillo. (Rendimiento 87%).

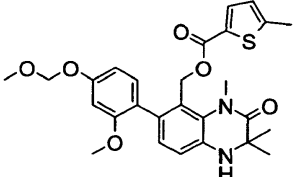
	¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1,44 (s, 6H); 2,51 (s, 3H); 3,53 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 3,76 (s, 1H); 4,98 (d, J = 12,5 Hz, 1H); 5,22 (d, J = 6,7 Hz, 1H); 5,23 (d, J = 6,7 Hz, 1H); 5,26 (d, J = 12,5 Hz, 1H); 6,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,71 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H); 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,74 (d, J = 3,7 Hz, 1H); 6,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,58 (d, J = 3,7 Hz, 1H); 8,48 (s, 1H)
---	---

Ejemplo de Referencia 12

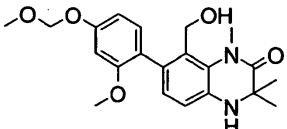
7-(2-metoxi-4-metoximetoxifenil)-8-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 12-1).

Una mezcla de 7-(2-metoxi-4-metoximetoxifenil)-8-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 11, 1,58 g, 3,18 mmoles), yoduro de metilo (400 µL, 6,43 mmoles), y

carbonato de cesio (2,24 g, 6,87 mmoles) se suspendió en N,N-dimetilformamida anhidra (30 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 mL), se lavó con agua (150 mL) y salmuera saturada (150 mL) sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto de referencia del título (1,38 g) en forma de un producto amorfo amarillo pálido. (Rendimiento 85%).

	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,20 (s, 3H); 1,42 (s, 3H); 2,47 (s, 3H); 3,44 (s, 3H); 3,51 (s, 3H); 3,75 (s, 4H); 5,13 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 5,18 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 5,21 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 5,29 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,66 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H); 6,69 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 6,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 3,6 Hz, 1H)
---	---

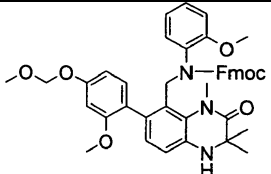
Usando cualquier compuesto entre el compuesto de referencia N° 9 y compuestos disponibles, se obtuvo el siguiente Compuesto de Referencia (N° 12-2) por un método similar al del Compuesto de Referencia N° 12-1.

<p>8-hidroximetil-7-(2-metoxi-4-metoximetoxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 12-2)</p> 	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,21 (s, 3H); 1,46 (s, 3H); 2,85 (dd, J = 8,9, 3,6 Hz, 1H); 3,54 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 3,72 (s ancho, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,35 (dd, J = 12,3, 3,6 Hz, 1H); 4,44 (dd, J = 12,3, 8,9 Hz, 1H); 5,23 (s, 2H); 6,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 6,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 6,74 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H); 6,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H)
--	---

Ejemplo de Referencia 13

8-[N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-N-(2-metoxifenil)aminometil]-7-(2-metoxi-4-metoximetoxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 13).

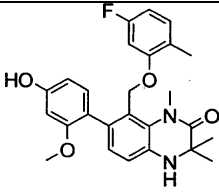
Se disolvieron 7-(2-metoxi-4-metoximetoxifenil)-8-(2-metoxifenilaminometil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 8-4, 104 mg, 0,212 mmoles) e hidrógeno carbonato sódico (22,0 mg, 0,262 mmoles) en un disolvente mixto de 1,4-dioxano (1,5 mL) y agua (1 mL), y a ello se añadió cloruro de 9-fluorenilmetoxicarbonilo (60,3 mg, 0,233 mmoles). Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La mezcla se lavó con agua (50 mL) y salmuera saturada (50 mL) sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto de referencia del título (149 mg) como un producto amorfo incoloro. (Rendimiento 99%).

	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,28 (s, 3H); 1,38 (s, 3H); 3,34-3,89 (m, 16H); 4,36-4,63 (m, 1H); 4,97-5,02 (m, 1H); 5,17 (s, 1H); 5,46-5,65 (m, 1H); 6,36-7,33 (m, 15H); 7,64-7,67 (m, 2H)
---	---

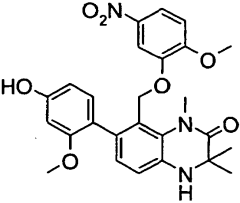
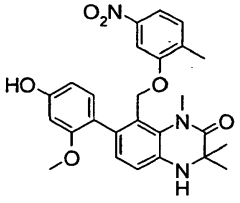
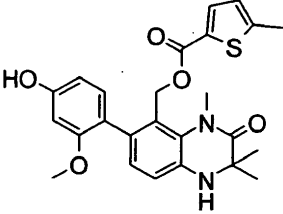
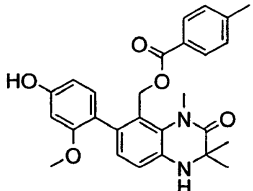
Ejemplo de Referencia 14

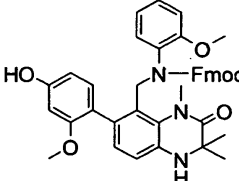
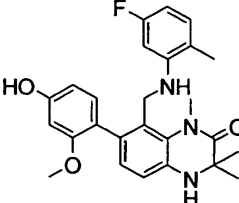
8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(4-hidroxi-2-metoxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 14-1)

Se disolvió 8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(2-metoxi-4-metoximetoxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 8-1, 2,73 g, 5,52 mmoles) en una solución mixta de 1,4-dioxano (25 mL) y metanol (5 mL), y a ello se añadió solución de hidrócloruro de 4 N/1,4-dioxano (7,0 mL, 28 mmoles). Después de haber agitado la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (130 mL). La mezcla se lavó con solución acuosa de hidrógeno carbonato sódico (130 mL) y salmuera saturada (100 mL) sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se eliminó el disolvente bajo presión reducida para dar el compuesto de referencia del título (2,41 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. (Rendimiento 97%).

	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 0,91 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 3,47 (s, 3H); 3,68 (s ancho, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,85 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 4,92 (s, 1H); 5,21 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 6,05 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H); 6,38 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H); 6,50-6,53 (m, 2H); 6,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,87-6,91 (m, 1H); 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H)
---	--

Usando uno cualquiera entre los compuestos de referencia N° 3-4, 8-2, 8-3, 8-5, 12-1 y 13, se obtuvieron los siguientes compuestos de referencia (N° 14-2 - 14-7) por un método similar al del Compuesto de Referencia N° 14-1.

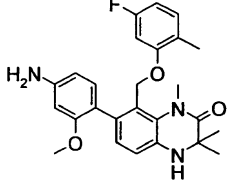
<p>7-(4-Hidroxi-2-metoxifenil)-8-(2-metoxi-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 14-2)</p> 	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 0,67 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 3,54 (s, 3H); 3,64 (s, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,99 (d, J = 14,0 Hz, 1H); 5,10 (s, 1H); 5,45 (d, J = 14,0 Hz, 1H); 6,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,57 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H); 6,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 6,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,72 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H)
<p>7-(4-Hidroxi-2-metoxifenil)-8-(2-metil-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 14-3)</p> 	¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 0,60 (s, 3H); 1,37 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 3,40-3,70 (m, 1H); 3,52 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 4,96 (s, 1H); 4,99 (d, J = 14,1 Hz, 1H); 5,45 (d, J = 14,1 Hz, 1H); 6,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,60 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H); 6,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,57 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H)
<p>7-(4-Hidroxi-2-metoxifenil)-8-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 14-4)</p> 	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,20 (s, 3H); 1,42 (s, 3H); 2,47 (s, 3H); 3,45 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 3,76 (s, 1H); 5,14 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 5,17 (s, 1H); 5,27 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 6,42 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H); 6,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,69 (d, J = 3,9 Hz, 1H); 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,45 (d, J = 3,9 Hz, 1H)
<p>7-(4-Hidroxi-2-metoxifenil)-8-(4-metilbenzoiloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 14-5)</p> 	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,20 (s, 3H); 1,42 (s, 3H); 2,37 (s, 3H); 3,46 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 3,76 (s, 1H); 4,89 (s, 1H); 5,17 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 5,31 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 6,40 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H); 6,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 2H)

<p>8-[N-(9-Fluorenilmetoxycarbonil)-N-(2-metoxifenil)aminometil]-7-(4-hidroxi-2-metoxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 14-6)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,27 (s, 3H); 1,38 (s, 3H); 3,32 (s, 3H); 3,49-4,15 (m, 10H); 4,39-4,59 (m, 1H); 5,23-5,90 (m, 2H); 6,29-7,3 (m, 15H); 7,62-7,66 (m, 2 H)</p>
<p>8-[N-(5-fluoro-2-metilfenil)aminometil]-7-(4-hidroxi-2-metoxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 14-7)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,16 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,86 (s, 3H); 3,43 (s, 3H); 3,73 (s, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,82-3,85 (m, 1H); 4,13 (dd, J = 13,9, 5,5 Hz, 1H); 4,20 (dd, J = 13,9, 5,0 Hz, 1H); 5,01 (s, 1H); 6,02 (dd, J = 11,8, 2,6 Hz, 1H); 6,22 (td, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H); 6,47 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H); 6,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,81-6,85 (m, 1H); 6,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H)</p>

Ejemplo de Referencia 15

- 5 7-(4-Amino-2-metoxifenil)-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 15)

Una mezcla de 8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 8-6, 26,1 mg, 0,0544 mmoles) y cloruro de estaño (II) (64,8 mg, 0,342 mmoles) fue suspendida en un disolvente mixto de N,N-dimetilformamida anhidra (0,25 mL) y etanol anhidro (0,5 mL), y se agitó a 80 °C durante 3 días. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se añadió una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato sódico hasta que el pH llegó a 9. Después de que los sólidos precipitados se separaran por filtración, el filtrado se lavó con agua (50 mL) y salmuera saturada (50 mL) sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto de referencia del título (12,1 mg) en forma de un sólido de color marrón. (Rendimiento 50%)

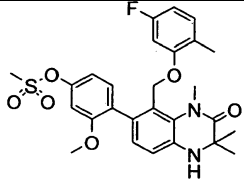
	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,87 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 3,47 (s, 3H); 3,64 (s, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,89 (d, J = 13,7 Hz, 1H); 5,23 (d, J = 13,7 Hz, 1H); 6,05 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H); 6,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 6,37 (td, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H); 6,40 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H); 6,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,88 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H)</p>
---	--

[Ejemplos]

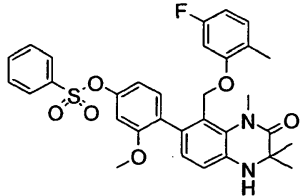
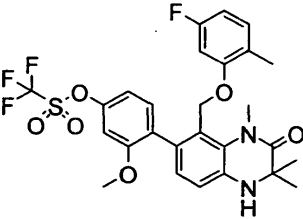
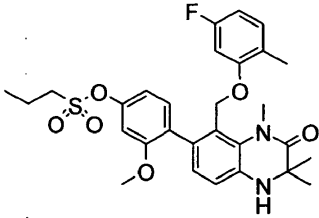
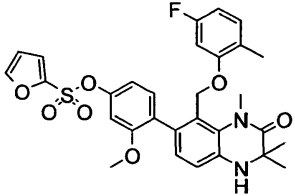
- 20 Ejemplo 1

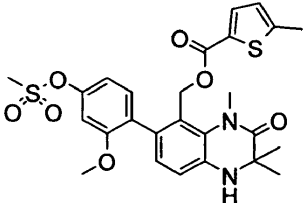
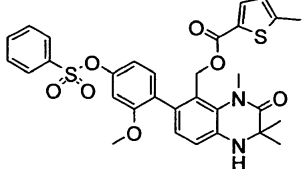
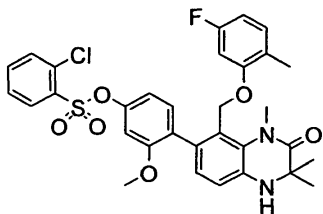
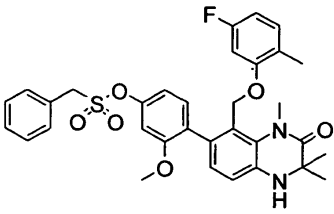
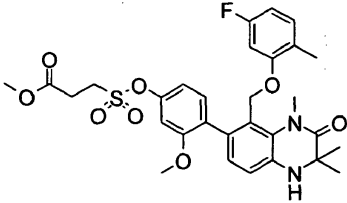
8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(2-metoxi-4-metilsulfoniloxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-1).

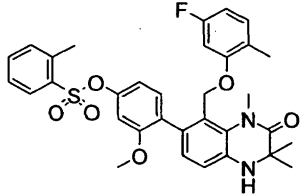
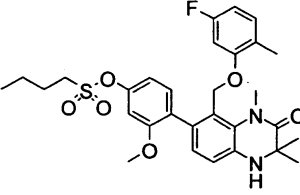
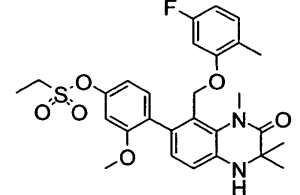
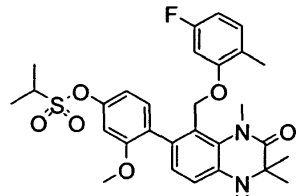
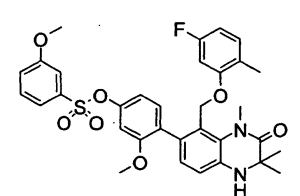
Se disolvió 8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(4-hidroxi-2-metoxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 14-1, 61,1 mg, 0,136 mmoles) en diclorometano anhidro (1 mL), y se añadieron sucesivamente trietilamina (44 µL, 0,319 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (13 µL, 0,168 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y 15 minutos. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (68,3 mg) en forma de un producto amorfo incoloro. (Rendimiento 98%).

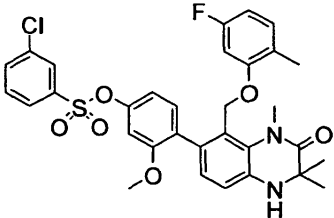
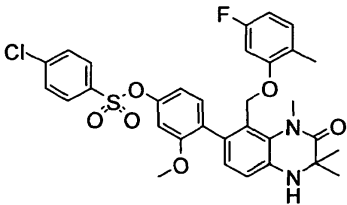
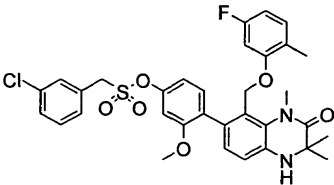
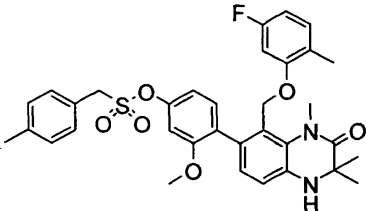
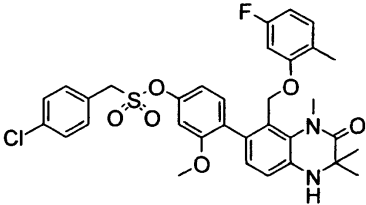
	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,00 (s, 3H); 1,29 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 3,19 (s, 3H); 3,47 (s, 3H); 3,76 (s, 1H); 3,85 (s, 3H); 4,80 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 5,17 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 6,06 (dd, J = 1,2, 2,4 Hz, 1H); 6,42 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H); 6,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,90-6,93 (m, 1H); 6,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 6,97 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H); 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H)
---	--

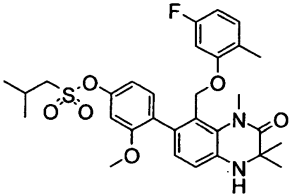
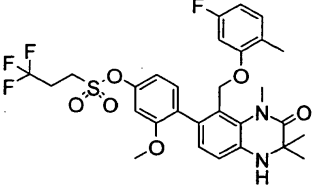
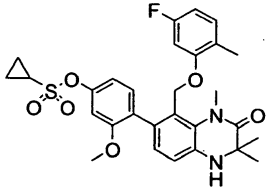
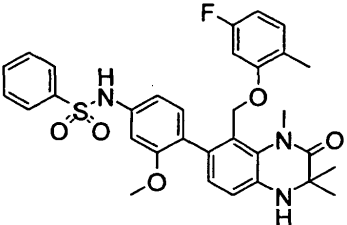
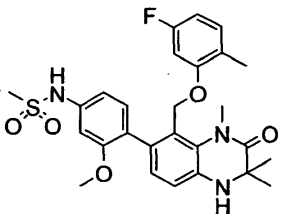
Usando uno cualquiera entre los Compuestos de Referencia N° 14-1 - 14-5, 14-7 y compuestos disponibles, se obtuvieron los siguientes compuestos (N° 1-2-1-58) por un método similar al del Compuesto N° 1 -1.

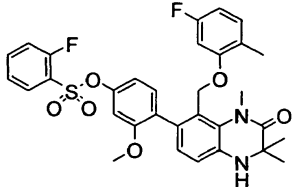
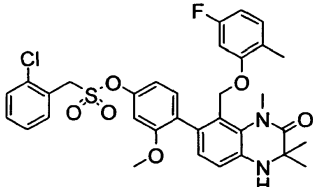
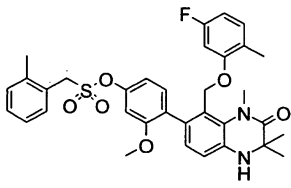
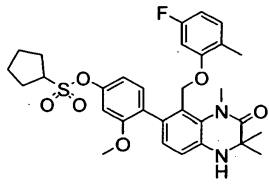
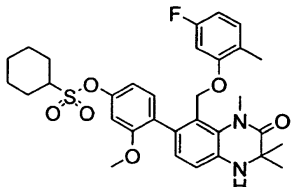
<p>8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(2-metoxi-4-fenilsulfoniloxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-2)</p> 	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 0,99 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 2,00 (s, 3H); 3,43 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 3,74 (s, 1H); 4,69 (d, J = 13,2 Hz, 1H); 5,09 (d, J = 13,2 Hz, 1H); 6,01 (dd, J = 11,1, 2,4 Hz, 1H); 6,43 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H); 6,61-6,63 (m, 2H); 6,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,91 a 6,95 (m, 1H); 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,47-7,52 (m, 2H); 7,64-7,68 (m, 1H); 7,83-7,85 (m, 2H)
<p>8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(2-metoxi-4-trifluorometilsulfoniloxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-3)</p> 	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,02 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 2,00 (s, 3H); 3,45 (s, 3H); 3,77 (s, 1H); 3,84 (s, 3H); 4,77 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 5,13 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 6,05 (dd, J = 11,0, 2,4 Hz, 1H); 6,42 (td, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H); 6,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,87 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,90-6,93 (m, 1H); 6,96 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H); 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H)
<p>8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(2-metoxi-4-propilsulfoniloxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-4)</p> 	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 0,97 (s, 3H); 1,15 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,27 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 2,2-2,9 (m, 2H); 3,25 a 3,29 (m, 2H); 3,46 (s, 3H); 3,75 (s, 1H); 3,84 (s, 3H); 4,80 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 5,17 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 6,05 (dd, J = 11,1, 2,4 Hz, 1H); 6,40 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H); 6,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,89-6,93 (m, 2H); 6,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H)
<p>8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(furan-2-ilsulfoniloxi)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-5)</p> 	¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1,28 (s, 3H); 2,00 (s, 3H); 3,44 (s, 3H); 3,75 (s, 4H); 4,70 (d, J = 13,1 Hz, 1H); 5,09 (d, J = 13,1 Hz, 1H); 6,02 (dd, J = 11,0, 2,4 Hz, 1H); 6,43 (td, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H); 6,50 (dd, J = 3,7, 1,8 Hz, 1H); 6,68-6,70 (m, 2H); 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,92-6,95 (m, 1H); 7,01 (dd, J = 3,7, 0,9 Hz, 1H); 7,23 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H); 7,66 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H)

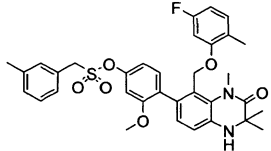
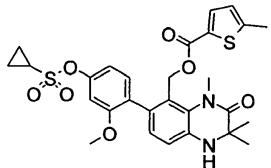
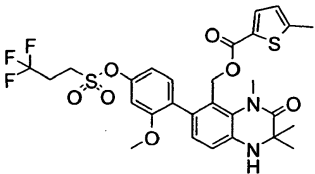
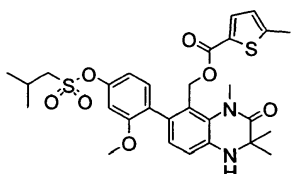
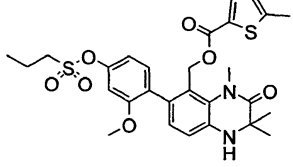
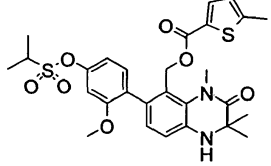
<p>7-(2-Metoxi-4-metilsulfoniloxifenil)-8-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-6)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (s, 3H); 1,41 (s, 3H); 2,48 (s, 3H); 3,16 (s, 3H); 3,46 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 3,81 (s, 1H); 5,08 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 5,23 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 3,8 Hz, 1H); 6,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,87 (s, 1H); 6,87-6,89 (m, 1H); 7,26 a 7,29 (m, 1H); 7,42 (d, J = 3,8 Hz, 1H)</p>
<p>7-(2-Metoxi-4-fenilsulfoniloxifenil)-8-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-7)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 2,48 (s, 3H); 3,43 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,80 (s, 1H); 4,98 (d, J = 13,1 Hz, 1H); 5,19 (d, J = 13,1 Hz, 1H); 6,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 6,57 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H); 6,71 (d, J = 3,8 Hz, 1H); 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,44 (d, J = 3,8 Hz, 1H); 7,53 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,65 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,85 (d, J = 7,5 Hz, 2H)</p>
<p>7-[4-(2-Clorofenilsulfoniloxi)-2-metoxifenil]-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-8)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 1,99 (s, 3H); 3,42 (s, 3H); 3,72 (s, 1H); 3,74 (s, 3H); 4,66 (d, J = 13,2 Hz, 1H); 5,07 (d, J = 13,2 Hz, 1H); 5,97 (dd, J = 11,2, 2,5 Hz, 1H); 6,43 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,77 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H); 6,79 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 6,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,90-6,94 (m, 1H); 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,32 (d dd, J = 8,0, 7,3, 1,4 Hz, 1H); 7,56 (ddd, J = 8,0, 7,3, 1,4 Hz, 1H); 7,62 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H); 7,94 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H)</p>
<p>7-(4-Bencilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-9)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 3,45 (s, 3H); 3,73 (s, 1H); 3,74 (s, 3H); 4,56 (s, 2H); 4,78 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 5,14 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 6,04 (dd, J = 11,3, 2,4 Hz, 1H); 6,40 (td, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H); 6,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 6,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,80 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H); 6,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,89-6,92 (m, 1H); 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,42-7,45 (m, 3H); 7,47-7,50 (m, 2H)</p>
<p>8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(2-metoxycarboniletilsulfoniloxi)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-10)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 3,02 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 3,46 (s, 3H); 3,65 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 3,75 (s, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 4,80 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 5,16 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 6,05 (dd, J = 11,3, 2,4 Hz, 1H); 6,40 (td, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H); 6,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,89-6,92 (m, 1H); 6,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,95 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H)</p>

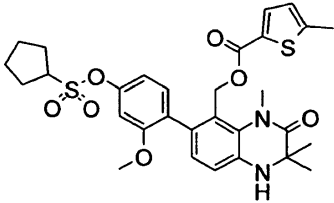
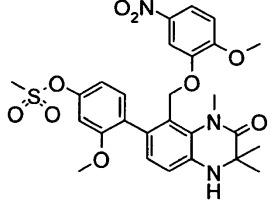
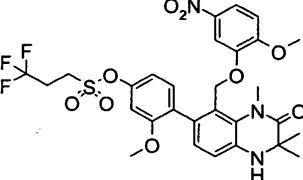
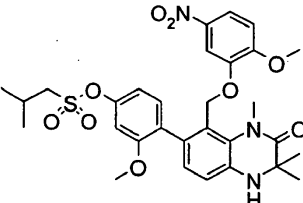
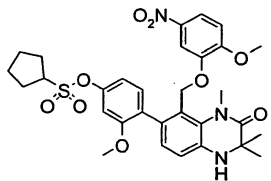
<p>8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(2-metilfenilsulfonilo)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-11)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 1,99 (s, 3H); 2,77 (s, 3H); 3,42 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 3,70 (s, 1H); 4,69 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 5,08 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 5,99 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H); 6,42 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H); 6,61 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H); 6,63 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,90-6,94 (m, 1H); 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,23 – 7,28 (m, 1H); 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,53 (td, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H); 7,83 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H)</p>
<p>7-(4-Butilsulfonilo-2-metoxifenil)-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-12)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 3H); 1,00 (t, J = 7,3 Hz, 3H); 1,27 (s, 3H); 1,50-1,59 (m, 2H); 1,96-2,03 (m, 2H); 2,01 (s, 3H); 3,27-3,34 (m, 2H); 3,46 (s, 3H); 3,74 (s, 1H); 3,83 (s, 3H); 4,80 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 5,17 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 6,05 (dd, J = 11,0, 2,4 Hz, 1H); 6,40 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H); 6,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,89 a 6,92 (m, 2H); 6,94 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H)</p>
<p>7-(4-Etilsulfonilo-2-metoxifenil)-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-13)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 1,57 (t, J = 7,4 Hz, 3H); 2,01 (s, 3H); 3,32 (q, J = 7,4 Hz, 2H); 3,46 (s, 3H); 3,75 (s, 1H); 3,84 (s, 3H); 4,80 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 5,17 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 6,05 (dd, J = 11,5, 2,4 Hz, 1H); 6,41 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H); 6,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,89-6,94 (m, 1H); 6,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,95 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H)</p>
<p>8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(4-isopropilsulfonilo-2-metoxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-14)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 0,97 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 1,59 (d, J = 6,9 Hz, 6H); 2,01 (s, 3H); 3,46 (s, 3H); 3,50 (septeto, J = 6,9 Hz, 1H); 3,74 (s, 1H); 3,84 (s, 3H); 4,80 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 5,17 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 6,05 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H); 6,40 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H); 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,89-6,93 (m, 1H); 6,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,95 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H)</p>
<p>8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(3-metoxifenilsulfonilo)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-15)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 0,96 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 2,00 (s, 3H); 3,44 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 3,74 (s, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,72 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 5,13 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 5,99 (dd, J = 11,0, 2,4 Hz, 1H); 6,41 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H); 6,64 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H); 6,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,90-6,93 (m, 1H); 7,16-7,19 (m, 1H); 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,38-7,41 (m, 3H)</p>

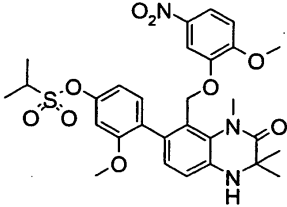
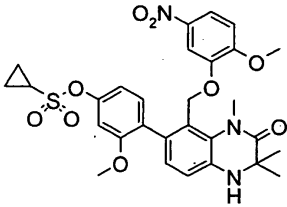
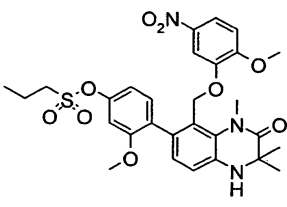
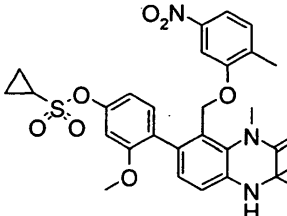
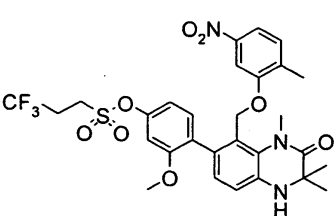
<p>7-[4-(3-Clorofenilsulfoniloxi)-2-metoxifenil]-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-16)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,99 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 2,00 (s, 3H); 3,44 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 3,74 (s, 1H); 4,72 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 5,11 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 6,01 (dd, J = 11,3, 2,4 Hz, 1H); 6,42 (td, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H); 6,64 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H); 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,91-6,94 (m, 1H); 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,42 (t, J = 7,9 Hz, 1H); 7,64 (dd, J = 7,9, 1,8, 1,0 Hz, 1H); 7,70 (ddd, J = 7,9, 1,8, 1,0 Hz, 1H); 7,90 (t, J = 1,8 Hz, 1H)</p>
<p>7-[4-(4-Clorofenilsulfoniloxi)-2-metoxifenil]-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-17)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,00 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 2,00 (s, 3H); 3,44 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 3,75 (s, 1H); 4,70 (d, J = 13,1 Hz, 1H); 5,10 (d, J = 13,1 Hz, 1H); 6,03 (dd, J = 11,3, 2,4 Hz, 1H); 6,44 (td, J = 8,2, 2, 4 Hz, 1H); 6,57 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H); 6,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 6,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,92-6,95 (m, 1H); 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 7,76 (t, J = 8,9 Hz, 2H)</p>
<p>7-[4-(3-Clorobencilsulfoniloxi)-2-metoxifenil]-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-18)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 3,45 (s, 3 H); 3,75 (s, 1H); 3,78 (s, 3 H); 4,51 (s, 2H); 4,78 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 5,15 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 6,04 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H); 6,40 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H); 6,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H) , 6,84 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H); 6,89-6,93 (m, 1H); 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,36-7,43 (m, 3H); 7,48 (s, 1H)</p>
<p>8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(4-metilbencilsulfoniloxi)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-19)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 3H); 1,26 (s, 3 H); 2,01 (s, 3H); 2,38 (s, 3 H); 3,45 (s, 3H); 3,75 (s, 4 H); 4,52 (s, 2H); 4,78 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 5,15 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 6,04 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H) , 6,40 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H); 6,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,82 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H); 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,88-6,92 (m, 1H); 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H)</p>
<p>7-[4-(4-Clorobencilsulfoniloxi)-2-metoxifenil]-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-20)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) 0,98 (s, 3H); 1,27 (s, 3 H); 2,01 (s, 3H); 3,45 (s, 3 H); 3,74 (s, 1H); 3,77 (s, 3 H); 4,51 (s, 2H); 4,77 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 5,14 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 6,04 (dd, J = 11,3, 2,4 Hz, 1H) , 6,40 (td, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H); 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,82 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H); 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,89-6,92 (m, 1H); 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,42 (s, 4H)</p>

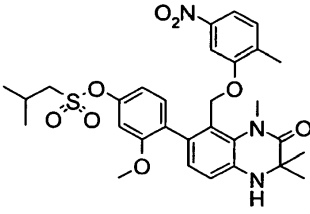
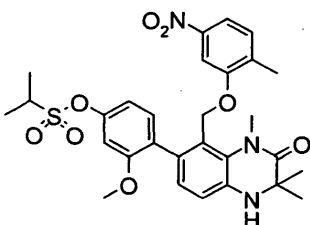
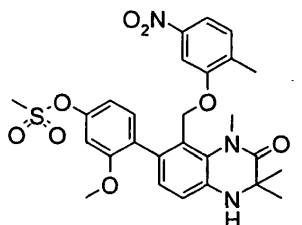
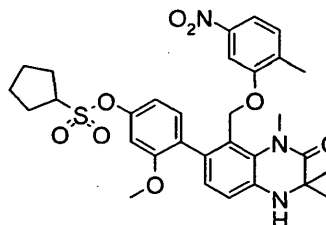
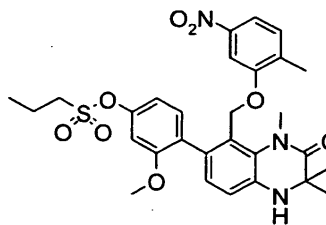
<p>8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(4-isobutilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-21)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 3H); 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 6H); 1,28 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 2,43-2,50 (m, 1H); 3,20 (d, J = 6,6 Hz, 2 H); 3,46 (s, 3H); 3,75 (s, 1H); 3,84 (s, 3H); 4,80 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 5,17 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 6,05 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H); 6,40 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H); 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,89-6,92 (m, 1H); 6,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,94 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H)</p>
<p>8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfoniloxi)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-22)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,00 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 2,79-2,90 (m, 2H); 3,46 (s, 3H); 3,50- 3,54 (m, 2H); 3,76 (s, 1H); 3,84 (s, 3H); 4,79 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 5,16 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 6,05 (dd, J = 11,2, 2,5 Hz, 1H); 6,41 (td, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H); 6,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,89-6,93 (m, 1H); 6,93 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H)</p>
<p>7-(4-Ciclopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-23)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,99 (s, 3H); 1,10-1,13 (m, 2H); 1,28 (s, 3H); 1,28-1,32 (m, 2H); 2,02 (s, 3H); 2,60 (tt, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H); 3,46 (s, 3H); 3,75 (s, 1H); 3,83 (s, 3H); 4,77 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 5,15 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 6,05 (dd, J = 11,2, 2,5 Hz, 1H); 6,40 (td, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H); 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,89-6,93 (m, 1H); 6,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,99 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H)</p>
<p>8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(2-metoxi-4-fenilsulfonilaminofenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-24)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (s, 3H); 1,29 (s, 3 H); 2,00 (s, 3H); 3,43 (s, 3 H); 3,71 (s, 1H); 3,75 (s, 3 H); 4,70 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 5,11 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 5,97 (dd, J = 11,3, 2,4 Hz, 1H); 6,42 (td, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H); 6,49 (s, 1H); 6,62 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,81 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 6,90-6,93 (m, 1H); 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,40-7,54 (m, 3H); 7,78-7,80 (m, 2H)</p>
<p>8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(2-metoxi-4-metil sulfonilaminofenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-25)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 3H); 1,29 (s, 3 H); 2,01 (s, 3H); 3,04 (s, 3H); 3,47 (s, 3H); 3,73 (s, 1H); 3,83 (s, 3H); 4,79 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 5,18 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 6,05 (dd, J = 11,0, 2,4 Hz, 1H); 6,40 (td, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H); 6,45 (s, 1H); 6,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,82 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,89-6,92 (m, 1H); 6,93 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H)</p>

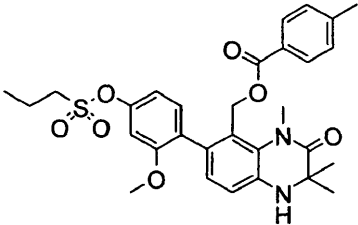
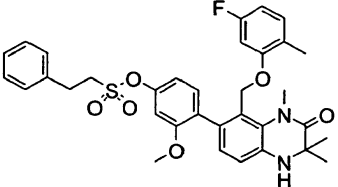
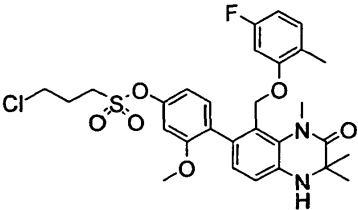
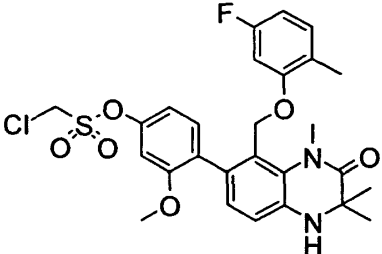
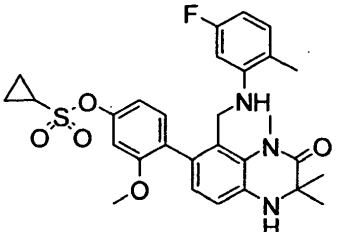
<p>8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[4-(2-fluorofenilsulfonilo)-2-metoxifenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-26)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,99 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 1,99 (s, 3H); 3,43 (s, 3H); 3,74 (s, 4H); 4,68 (d, J = 13,1 Hz, 1H); 5,08 (d, J = 13,1 Hz, 1H); 5,98 (dd, J = 11,0, 2,4 Hz, 1H); 6,43 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,75 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H); 6,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,91-6,94 (m, 1H); 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,21-7,24 (m, 2H); 7,63-7,68 (m, 1H); 7,79-7,81 (m, 1H)</p>
<p>7-[4-(2-Clorobencilsulfonilo)-2-metoxifenil]-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-27)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 3H); 1,26 (s, 3 H); 2,01 (s, 3H); 3,45 (s, 3 H); 3,73 (s, 1H); 3,77 (s, 3 H); 4,77 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 4,82 (s, 2H); 5,15 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 6,03 (dd, J = 11,3, 2,4 Hz, 1H) , 6,39 (td, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H); 6,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H) , 6,84 (dd, J = 7,6, 2,3 Hz, 1H); 6,89-6,92 (m, 1H); 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,33-7,38 (m, 2H); 7,48 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H); 7,63 (dd, J = 7,2, 2,3 Hz, 1H)</p>
<p>8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(2-metilbencilsulfonilo)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-28)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 3H); 1,26 (s, 3 H); 2,00 (s, 3H); 2,47 (s, 3 H); 3,44 (s, 3H); 3,73 (s, 4 H); 4,64 (s, 2H); 4,77 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 5,14 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 6,03 (dd, J = 11,0, 2,4 Hz, 1H) , 6,40 (td, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H); 6,64 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 6,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,79 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H); 6,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,89-6,92 (m, 1H); 7,26-7,34 (m, 4H); 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H)</p>
<p>8-(4-Ciclopentilsulfonilo)-2-metoxifenil)-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-29)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 3H); 1,27 (s, 3 H); 1,69-1,76 (m, 2H); 1,88-1,94 (m, 2H); 2,01 (s, 3H); 2,11-2,20 (m, 2H); 2,24-2,29 (m, 2H); 3,46 (s, 3H); 3,68-3,76 (m, 1H); 3,74 (s, 1H); 3,83 (s, 3H); 4,80 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 5,17 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 6,05 (dd, J = 11,2, 2,5 Hz, 1H); 6,40 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H); 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,89-6,93 (m, 1H); 6,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H) , 6,94 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H); 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H)</p>
<p>7-(4-Ciclohexilsulfonilo)-2-metoxifenil)-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-30)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 1,29-1,39 (m, 3H); 1,72-1,80 (m, 3H); 1,96-1,99 (m, 2H); 2,01 (s, 3H); 2,37-2,39 (m, 2H); 3,25 (tt, J = 12,1, 3,5 Hz, 1H); 3,46 (s, 3H); 3,74 (s, 1H); 3,83 (s, 3H); 4,81 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 5,17 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 6,05 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H); 6,40 (td, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H); 6,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,89-6,92 (m, 1H); 6,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,93 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H); 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H)</p>

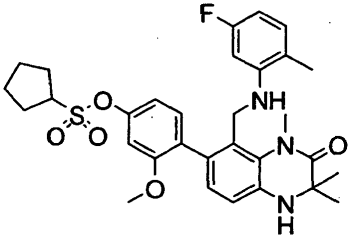
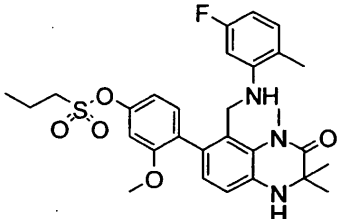
<p>8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(3-metilbencilsulfoniloxi)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-31)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 3H); 1,26 (s, 3 H); 2,01 (s, 3H); 2,38 (s, 3 H); 3,45 (s, 3H); 3,74 (s, 1H); 3,75 (s, 3H); 4,52 (s, 2 H); 4,78 (d, J = 13,6 Hz, 1H); 5,15 (d, J = 13,6 Hz, 1H); 6,04 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H); 6,39 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H); 6,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,82 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H); 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,88-6,92 (m, 1H); 7,22 -7,34 (m, 4H); 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H)</p>
<p>7-(4-Ciclopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-32)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,9-1,15 (m, 2H); 1,23 (s, 3H); 1,28-1,33 (m, 2H); 1,41 (s, 3H); 2,48 (s, 3H); 2,60 (tt, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H); 3,46 (s, 3H); 3,75 (s, 3 H); 3,81 (s, 1H); 5,07 (d, J = 13,2 Hz, 1H); 5,23 (d, J = 13,2 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 6,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,91 (dd, J = 7,7, 2,3 Hz, 1H); 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 3,6 Hz, 1H)</p>
<p>7-[2-Metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfoniloxi)fenil]-8-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-33)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (s, 3H); 1,41 (s, 3H); 2,48 (s, 3H); 2,77-2,89 (m, 2H); 3,46 (s, 3H); 3,49-3,53 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,82 (s, 1H); 5,07 (d, J = 13,2 Hz, 1H); 5,24 (d, J = 13,2 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 3,7 Hz, 1H); 6,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,85 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H); 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 3,7 Hz, 1H)</p>
<p>7-(4-Isobutilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-34)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,41 (s, 3H); 2,41 - 2,51 (m, 1H); 2,48 (s, 3H); 3,18 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,46 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 3,81 (s, 1H); 5,08 (d, J = 13,1 Hz, 1H); 5,25 (d, J = 13,1 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 3,7 Hz, 1H); 6,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,86 (s, 1H); 6,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 3,7 Hz, 1H)</p>
<p>7-(2-Metoxi-4-propilsulfoniloxifenil)-8-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-35)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,41 (s, 3H); 1,99-2,08 (m, 2H); 2,48 (s, 3H); 3,23-3,27 (m, 2H); 3,46 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 3,81 (s, 1H); 5,08 (d, J = 13,2 Hz, 1H); 5,25 (d, J = 13,2 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 3,8 Hz, 1H); 6,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 6,87 (dd, J = 7,3, 1,7 Hz, 1H); 7,28 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 3,8 Hz, 1H)</p>
<p>7-(4-Isopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-36)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,21 (s, 3H); 1,41 (s, 3 H); 1,56 (d, J = 7,3 Hz, 3H); 1,57 (d, J = 7,3 Hz, 3H); 2,48 (s, 3H); 3,45 (s, 3H); 3,47-3,52 (m, 1H); 3,76 (s, 3 H); 3,80 (s, 1H); 5,08 (d, J = 13,1 Hz, 1H); 5,25 (d, J = 13,1 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 3,9 Hz, 1H); 6,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,87 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H); 7,27 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 3,9 Hz, 1H)</p>

<p>7-(4-Ciclopentilsulfonilo-2-metoxifenil)-8-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-37)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (s, 3H); 1,41 (s, 3H); 1,68-1,72 (m, 2H); 1,88-1,93 (m, 2H); 2,12-2,15 (m, 2H); 2,21-2,30 (m, 2H); 2,48 (s, 3H); 3,45 (s, 3H); 3,67-3,74 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,81 (s, 1H); 5,08 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 5,25 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 3,7 Hz, 1H); 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 6,87 (dd, J = 7,8, 2,1 Hz, 1H); 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,7 Hz, 1H)</p>
<p>7-(2-Metoxi-4-metilsulfoniloxifenil)-8-(2-metoxi-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-38)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,76 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 3,20 (s, 3H); 3,53 (s, 3H); 3,71 (s, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 4,92 (d, J = 13,7 Hz, 1H); 5,41 (d, J = 13,7 Hz, 1H); 6,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,76 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 6,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 7,00 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,74 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H)</p>
<p>8-(2-Metoxi-5-nitrofenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfonilo)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-39)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,79 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 2,80-2,89 (m, 2H); 3,51-3,55 (m, 2H); 3,53 (s, 3H); 3,73 (s, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 4,90 (d, J = 13,7 Hz, 1H); 5,39 (d, J = 13,7 Hz, 1H); 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,76 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,88 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,97 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H); 7,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,75 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H)</p>
<p>7-(4-Isobutilsulfonilo-2-metoxifenil)-8-(2-metoxi-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-40)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,74 (s, 3H); 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 6H); 1,33 (s, 3H); 2,43-2,50 (m, 1H); 3,21 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 3,53 (s, 3H); 3,71 (s ancho, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,93 (d, J = 13,7 Hz, 1H); 5,42 (d, J = 13,7 Hz, 1H); 6,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,91 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,98 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,74 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H)</p>
<p>7-(4-Ciclopentilsulfonilo-2-metoxifenil)-8-(2-metoxi-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-41)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,74 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 1,69-1,74 (m, 2H); 1,88-1,92 (m, 2H); 2,14-2,19 (m, 2H); 2,25-2,30 (m, 2H); 3,53 (s, 3H); 3,71 (s ancho, 1H); 3,73 - 3,77 (m, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 4,93 (d, J = 13,8 Hz, 1H); 5,42 (d, J = 13,8 Hz, 1H); 6,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,98 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,74 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H)</p>

<p>7-(4-Isopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(2-metoxi-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-42)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,75 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 1,59 (d, J = 7,0 Hz, 6H); 3,50-3,56 (m, 1H); 3,53 (s, 3H); 3,70 (s ancho, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,93 (d, J = 13,7 Hz, 1H); 5,41 (d, J = 13,7 Hz, 1H); 6,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,75 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 6,98 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H); 7,12 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,74 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H)</p>
<p>7-(4-Ciclopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(2-metoxi-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-43)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,75 (s, 3H); 1,14-1,18 (m, 2H); 1,29-1,32 (m, 2H); 1,34 (s, 3H); 2,61-2,68 (m, 1H); 3,53 (s, 3H); 3,71 (s ancho, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 4,91 (d, J = 13,8 Hz, 1H); 5,41 (d, J = 13,8 Hz, 1H); 6,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,76 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 7,04 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,74 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H)</p>
<p>8-(2-Metoxi-5-nitrofenoximetil)-7-(2-metoxi-4-propilsulfoniloxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-44)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,73 (s, 3H); 1,02 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,16 (s, 3H); 1,84 (sextete, J = 7,5 Hz, 2H); 3,37 (s, 3H); 3,50 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 4,82 (d, J = 13,7 Hz, 1H); 5,39 (d, J = 13,7 Hz, 1H); 6,15 (s, 1H); 6,80 (s, 2H); 6,97 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H); 7,00 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,13 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,76 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H)</p>
<p>7-(4-Ciclopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(2-metil-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-45)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,65 (s, 3H); 1,12-1,33 (m, 4H); 1,37 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,63-2,68 (m, 1H); 3,52 (s, 3H); 3,72 (s, 1H); 3,86 (s, 3H); 4,93 (d, J = 14,1 Hz, 1H); 5,44 (d, J = 14,1 Hz, 1H); 6,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 6,96 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 7,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 7,08 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,59 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H)</p>
<p>7-[2-Metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfoniloxi)fenil]-8-(2-metil-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-46)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,64 (s, 3H); 1,37 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,79-2,91 (m, 2H); 3,52 (s, 3H); 3,52-3,56 (m, 2H); 3,74 (s, 1H); 3,86 (s, 3H); 4,92 (d, J = 13,9 Hz, 1H); 5,44 (d, J = 13,9 Hz, 1H); 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 7,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 7,02 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,59 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H)</p>

<p>7-(4-Isobutilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(2-metil-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-47)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,63 (s, 3H); 1,19 (d, J = 6,7 Hz, 3H); 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 3H); 1,37 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 2,43-2,51 (m, 1H); 3,22 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 3,52 (s, 3H); 3,72 (s, 1H); 3,86 (s, 3H); 4,94 (d, J = 14,1 Hz, 1H); 5,45 (d, J = 14,1 Hz, 1H); 6,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 7,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 7,02 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,58 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H)</p>
<p>7-(4-Isopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(2-metil-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-48)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,64 (s, 3H); 1,36 (s, 3H); 1,58 (d, J = 6,9 Hz, 3H); 1,60 (d, J = 6,9 Hz, 3H); 2,17 (s, 3H); 3,48-3,56 (m, 1H); 3,52 (s, 3H); 3,71 (s, 1H); 3,86 (s, 3H); 4,94 (d, J = 14,1 Hz, 1H); 5,44 (d, J = 14,1 Hz, 1H); 6,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 7,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 7,02 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,58 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H)</p>
<p>7-(2-Metoxi-4-metilsulfoniloxifenil)-8-(2-metil-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-49)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,64 (s, 3H); 1,37 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 3,21 (s, 3H); 3,51 (s, 3H); 3,73 (s, 1H); 3,86 (s, 3H); 4,94 (d, J = 14,2 Hz, 1H); 5,45 (d, J = 14,2 Hz, 1H); 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 7,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 7,05 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,59 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H)</p>
<p>7-(4-Ciclopentilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(2-metil-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-50)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,64 (s, 3H); 1,36 (s, 3H); 1,68-1,74 (m, 2H); 1,88-1,94 (m, 2H); 2,14-2,21 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 2,24-2,32 (m, 2H); 3,52 (s, 3H); 3,71 (s, 1H); 3,73-3,79 (m, 1H); 3,86 (s, 3H); 4,94 (d, J = 14,1 Hz, 1H); 5,44 (d, J = 14,1 Hz, 1H); 6,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 7,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 7,02 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,58 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H)</p>
<p>7-(2-Metoxi-4-propilsulfoniloxifenil)-8-(2-metil-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-51)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,63 (s, 3H); 1,15 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,37 (s, 3H); 2,1-2,11 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); 3,27-3,31 (m, 2H); 3,52 (s, 3H); 3,72 (s, 1H); 3,86 (s, 3H); 4,94 (d, J = 14,2 Hz, 1H); 5,45 (d, J = 14,2 Hz, 1H); 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 7,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 7,02 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,58 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H)</p>

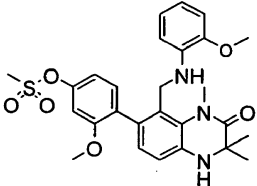
<p>7-(2-Metoxi-4-propilsulfoniloxifenil)-8-(4-metilbenzoiloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-52)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,13 (t, J = 7,4 Hz, 3H); 1,21 (s, 3H); 1,42 (s, 3H); 1,98-2,07 (m, 2H); 2,37 (s, 3H), 3,21-3,25 (m, 2H); 3,47 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,81 (s, 1H); 5,13 (d, J = 13,2 Hz, 1H); 5,29 (d, J = 13,2 Hz, 1H); 6,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,83-6,86 (m, 3H); 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 2H)</p>
<p>8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(2-metoxi-4-fenilsulfoniloxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-53)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 3,29-3,33 (m, 2H); 3,46 (s, 3H); 3,54- 3,58 (m, 2H); 3,74 (s, 1H); 3,82 (s, 3H); 4,80 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 5,16 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 6,05 (dd, J = 11,1, 2,4 Hz, 1H); 6,40 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H); 6,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 6,88-6,92 (m, 1H); 6,91 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H); 7,25-7,37 (m, 5H); 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H)</p>
<p>7-[4-(3-Cloropropilsulfonilo)-2-metoxifenil]-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-54)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,99 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 2,45-2,51 (m, 2H); 3,46 (s, 3H); 3,49 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 3,75 (t, J = 6,1 Hz, 3H); 3,84 (s, 3H); 4,80 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 5,16 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 6,06 (dd, J = 11,3, 2,4 Hz, 1H); 6,41 (td, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H); 6,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,90-6,92 (m, 1H); 6,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,96 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H)</p>
<p>7-(4-Clorometilsulfonilo-2-metoxifenil)-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-55)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,01 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 3,46 (s, 3H); 3,77 (s, 1H); 3,84 (s, 3H); 4,68 (s, 2H); 4,77 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 5,15 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 6,06 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H); 6,42 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H); 6,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,90-6,94 (m, 1H); 6,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 7,02 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H)</p>
<p>7-(4-Ciclopropilsulfonilo-2-metoxifenil)-8-(5-fluoro-2-metilfenilaminometil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-56)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,04-1,06 (m, 2H); 1,18 (s, 3H); 1,22-1,25 (m, 2H); 1,40 (s, 3H); 1,85 (s, 3H); 2,50 (tt, J = 7,9, 4,6 Hz, 1H); 3,43 (s, 3H); 3,72-3,75 (m, 1H); 3,78 (s, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,10 (dd, J = 13,9, 5,5 Hz, 1H); 4,18 (dd, J = 13,9, 4,9 Hz, 1H); 5,97 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H); 6,22 (td, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H); 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,80-6,84 (m, 1H); 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,91 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,97 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H); 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H)</p>

<p>7-(4-Ciclopentilsulfonilo-2-metoxifenil)-8-(5-fluoro-2-metilfenilaminometil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-57)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,17 (s, 3H); 1,40 (s, 3 H); 1,67-1,73 (m, 2H); 1,84 (s, 3H); 1,86-1,92 (m, 2H); 2,10-2,16 (m, 2H); 2,21-2,26 (m, 2H); 3,42 (s, 3H); 3,64-3,70 (m, 1H); 3,72-3,76 (m, 1H); 3,78 (s, 1H); 3,80 (s, 3 H); 4,12 (dd, J = 14,1, 5,1 H z, 1H); 4,20 (dd, J = 14,1, 4,9 Hz, 1H); 5,97 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 6,22 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H); 6,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,81-6,84 (m, 1H); 6,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 2,3 Hz, 1 H); 6,92 (dd, J = 8,1, 2,3 H z, 1H); 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H)</p>
<p>8-(5-Fluoro-2-metilfenilaminometil)-7-(2-metoxi-4-propilsulfoniloxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 1-58)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,13 (t, J = 7,4 Hz, 3H); 1,17 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,84 (s, 3H); 1,98-2,06 (m, 2H), 3,20-3,24 (m, 2H); 3,42 (s, 3H); 3,71-3,75 (m, 1H); 3,78 (s, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,13 (dd, J = 13,9, 5,0 Hz, 1 H); 4,21 (dd, J = 13,9, 4,9 H z, 1H); 5,97 (dd, J = 11,5, 2,5 Hz, 1H); 6,22 (td, J = 8. 4, 2,5 Hz, 1H) , 6,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,80-6,85 (m, 1 H); 6,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6. 92 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H); 7,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H)</p>

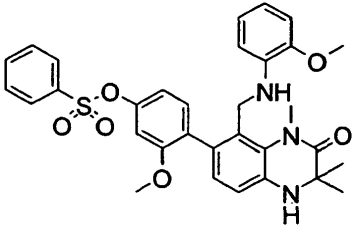
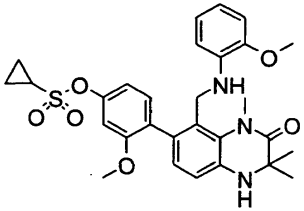
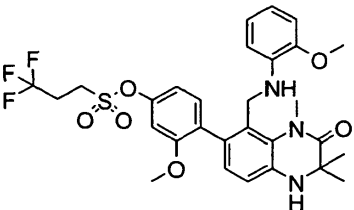
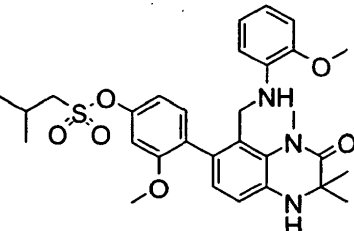
Ejemplo 2

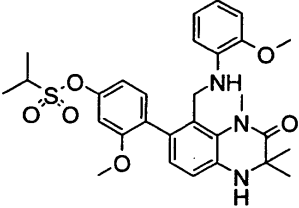
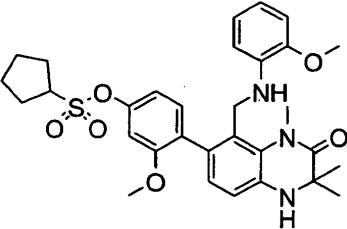
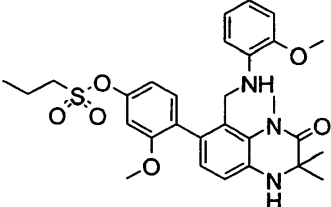
- 5 7-(2-Metoxi-4-metilsulfoniloxifenil)-8-(2-metoxifenilaminometil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 2-1)

Se disolvió 8-[N-(9-fluorenilmetoxycarbonil)-N-(2-metoxifenil)aminometil]-7-(4-hidroxi-2-metoxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 14-6, 30,9 mg, 0,0461 mmoles) en diclorometano (0,5 mL), y se añadieron sucesivamente trietilamina (16 µL, 0,115 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (5 µL, 0,0646 mmoles). Después agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo). El producto amorfo incoloro obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (0,5 mL) y a ello se añadió piperidina (30 µL). Después de agitar mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos, se diluyó con acetato de etilo (30 mL). La mezcla se lavó con agua (30 mL) y salmuera saturada (30 mL) sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (13,7 mg) en forma de un sólido incoloro. (Rendimiento 56%)

	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (s, 3H); 1,43 (s, 3 H); 3,01 (s, 3H); 3,47 (s, 3 H); 3,74 (s, 3H); 3,76 (s, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,08 (s ancho, 2H); 4,38 (s ancho, 1H); 6,29 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H); 6. 41-6,45 (m, 1H); 6,53-6,58 (m, 1H); 6,64-6,69 (m, 1H); 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,89 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H); 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H)</p>
---	--

Usando cualquiera entre el Compuesto de Referencia N° 14-6 y compuestos disponibles, se obtuvieron los siguientes compuestos (N° 2-2 - 2-8) por un método similar al del Compuesto N° 2-1.

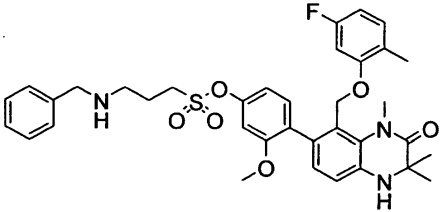
<p>8-(2-Metoxifenilaminometil)-7-(2-metoxi-4-fenilsulfoniloxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 2-2)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (s, 3H); 1,42 (s, 3H); 3,46 (s, 3H); 3,62 (s, 3 H); 3,75 (s, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,99-4,00 (m, 2H); 4,39 (s ancho, 1H); 6,32 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H); 6,47 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,56 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H); 6,61 (td, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H); 6,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,69 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H); 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,76 (td, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H); 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 8,0 H z, 2H)</p>
<p>7-(4-Ciclopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(2-metoxifenilaminometil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 2-3)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96-0,98 (m, 2H); 1,16-1,19 (m, 2H); 1,21 (s, 3H); 1,43 (s, 3H); 2,33-2,38 (m, 1H); 3,48 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,76 (s, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,05 (s, 2H); 4,41 (s ancho, 1H); 6,29 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H); 6,55 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H); 6,65 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H); 6,68-6,72 (m, 1H); 6,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 6,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,91 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H); 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H)</p>
<p>8-(2-Metoxifenilaminometil)-7-[2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfoniloxi)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 2-4)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (s, 3H); 1,43 (s, 3 H); 2,74-2,86 (m, 2H); 3,39-3,44 (m, 2H); 3,46 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 3,77 (s, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,09 (s, 2H); 4,39 (s ancho, 1H); 6,29 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H); 6,56 (td, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H); 6,66 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H); 6,69-6,74 (m, 1H); 6,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 6,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 6,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,85 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H); 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H)</p>
<p>7-(4-Isobutilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(2-metoxifenilaminometil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 2-5)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,16 (d, J = 6,7 Hz, 6H); 1,19 (s, 3H); 1,42 (s, 3H); 2,39-2,47 (m, 1H); 3,12 (d, J = 6,4 Hz, 2H); 3,46 (s, 3 H); 3,73 (s, 3H); 3,75 (s, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,10 (s, 2 H); 4,41 (s ancho, 1H); 6,30 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H); 6,56 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H); 6,65 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,71 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H); 6,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,84 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,87 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H); 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H)</p>

<p>7-(4-Isopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(2-metoxifenilaminometil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 2-6)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (s, 3H); 1,42 (s, 3H); 1,54 (d, J = 6,8 Hz, 6H); 3,41 (sept, J = 6,8 Hz, 1H); 3,46 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 3,76 (s, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,10 (s, 2H); 4,43 (s ancho, 1H); 6,30 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H); 6,56 (td, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H); 6,66 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,71 (td, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H); 6,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 6,88 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H); 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H)</p>
<p>7-(4-Ciclopentilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(2-metoxifenilaminometil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 2-7)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (s, 3H); 1,42 (s, 3H); 1,66-1,69 (m, 2H); 1,85-1,89 (m, 2H); 2,7-2,13 (m, 2H); 2,19-2,24 (m, 2H); 3,46 (s, 3H); 3,58-3,62 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,75 (s, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,09 (s, 2H); 4,42 (s ancho, 1H); 6,29 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H); 6,56 (td, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H); 6,65 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,71 (td, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H); 6,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,84 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,88 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H); 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H)</p>
<p>8-(2-Metoxifenilaminometil)-7-(2-metoxi-4-propilsulfoniloxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 2-8)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,11 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 1,19 (s, 3H); 1,42 (s, 3H); 1,96-2,04 (m, 2H); 3,15-3,18 (m, 2H); 3,46 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 3,76 (s ancho, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,10 (s ancho, 2H); 4,40 (s ancho, 1H); 6,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,56 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 6,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,71 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 6,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,84 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 6,87 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H); 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H)</p>

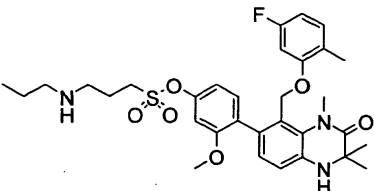
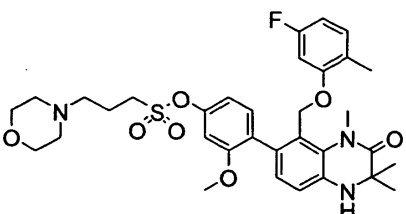
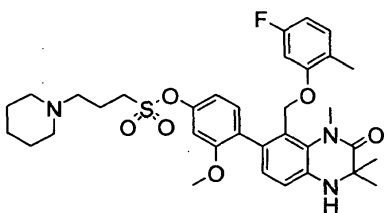
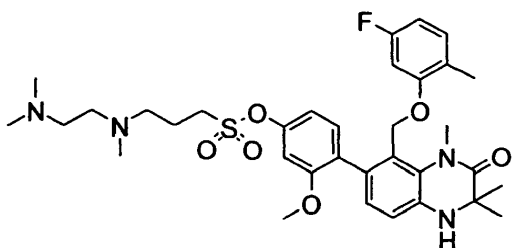
Ejemplo 3

- 5 7-[4-(3-Bencilaminopropilsulfoniloxi)-2-metoxifenil]-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 3-1)

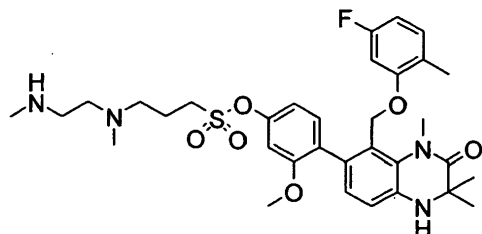
Una mezcla de 7-[4-(3-cloropropilsulfoniloxi)-2-metoxifenil]-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto de Referencia N° 1-54, 50,0 mg, 0,0846 mmoles), bencilamina (92,4 µL, 0,846 mmoles), y yoduro potásico (16,9 mg, 0,102 mmoles) se suspendió en N,N-dimetilformamida anhidra (0,4 mL) y se agitó a 50 °C durante 5 horas. Después de enfriar, se añadió acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL) y salmuera saturada (30 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (21,4 mg) en forma de un producto amorfo incoloro. (Rendimiento 38%).

	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 2,13-2,20 (m, 2H); 2,83 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 3,43-3,47 (m, 2H); 3,46 (s, 3H); 3,75 (br s, 1H); 3,80 (s, 2H); 3,81 (s, 3H); 4,80 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 5,16 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 6,04 (dd, J = 11,1, 2,3 Hz, 1H); 6,40 (td, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H); 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,88-6,92 (m, 1H); 6,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,94 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H); 7,24-7,35 (m, 6H)</p>
---	---

Usando uno cualquiera entre el compuesto N° 1-54 y compuestos disponibles, se obtuvieron los siguientes compuestos (N.3-2 - 3-6) por un método similar al del Compuesto N° 3-1.

<p>8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(3-propilaminopropilsulfonilo)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 3-2)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,91 (s, 3H); 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H); 1,28 (s, 3H); 1,58-1,66 (m, 2H); 2,02 (s, 3H); 2,31-2,37 (m, 2H); 2,97-3,00 (m, 2H); 3,13-3,16 (m, 2H); 3,24 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 3,47 (s, 3H); 3,68 (s, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,85 (d, J = 13,6 Hz, 1H); 4,99 (s, 1H); 5,21 (d, J = 13,6 Hz, 1H); 6,05 (dd, J = 11,3, 2,4 Hz, 1H); 6,38 (td, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H); 6,51 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H); 6,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,88-6,91 (m, 1H); 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H)</p>
<p>8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-[3-(morfolin-4-il)propilsulfonilo]fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 3-3)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 2,13-2,20 (m, 2H); 2,45 (t, J = 4,6 Hz, 4H); 2,52 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 3,41-3,45 (m, 2H); 3,46 (s, 3H); 3,70 (t, J = 4,6 Hz, 4H); 3,75 (s, 1H); 3,84 (s, 3H); 4,80 (d, J = 13,5 Hz, 1H); 5,17 (d, J = 13,5 Hz, 1H); 6,04 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H); 6,40 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H); 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,89-6,93 (m, 1H); 6,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 6,96 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H)</p>
<p>8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-[3-(piperidin-1-il)propilsulfonilo]fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 3-4)</p> 	<p>¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 1,40-1,45 (m, 2H); 1,54-1,60 (m, 4H); 2,01 (s, 3H); 2,13-2,18 (m, 2H); 2,37 (s ancho, 4H); 2,45 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 3,38-3,42 (m, 2H); 3,46 (s, 3H); 3,74 (s, 1H); 3,84 (s, 3H); 4,81 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 5,17 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 6,05 (dd, J = 11,0, 2,4 Hz, 1H); 6,40 (td, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H); 6,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,89-6,92 (m, 1H); 6,93 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 6,97 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H)</p>
<p>7-[4-[3-[N-(2-Dimetilaminoetil)-N-metilamino]propilsulfonilo]-2-metoxifenil]-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 3-5)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 2,11 - 2,18 (m, 2H); 2,23 (s, 6H); 2,25 (s, 3H); 2,38 (dd, J = 7,7, 5,5 Hz, 2H); 2,49 (dd, J = 7,7, 5,5 Hz, 2H); 2,55 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 3,40-3,44 (m, 2H); 3,46 (s, 3H); 3,74 (s, 1H); 3,84 (s, 3H); 4,81 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 5,18 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 6,05 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H); 6,40 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H); 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,89-6,93 (m, 1H); 6,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 6,96 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H)</p>

8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-[3-[N-(2-metilaminoetil)-N-metilamino]propilsulfoniloxi]fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (Compuesto N° 3-6)	¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 0,97 (s, 3H); 1,27 (s, 3 H); 2,01 (s, 3H); 2,12–2,18 (m, 2H); 2,23 (s, 3H); 2,44 (s, 3H); 2,51 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 2,54 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 2,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,39-3,42 (m, 2H) , 3,46 (s, 3H); 3,7 4 (s, 1H); 3,84 (s, 3H); 4,81 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 5,17 (d, J = 13,4 Hz, 1H); 6,05 (dd, J = 11,3, 2,4 Hz, 1H); 6,40 (td, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H); 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 6,89-6,92 (m, 1H); 6,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,96 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H)
--	--



[Ejemplos de Preparación]

En lo que sigue, se exponen ejemplos de preparación típicos del compuesto de la invención.

5 1) Comprimido (en 150 mg)

El presente compuesto	1 mg
Lactosa	100 mg
Almidón de maíz	40 mg
Carboximetilcelulosa cálcica	4,5 mg
10 Hidroxipropilcelulosa	4 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg

Un comprimido de la formulación anteriormente mencionada se recubre con 3 mg de un agente de recubrimiento (por ejemplo, un agente de recubrimiento que se usa convencionalmente tal como hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol o una resina de silicona), con lo que se puede obtener un comprimido objetivo. Además, puede obtenerse el comprimido deseado cambiando apropiadamente el tipo y/o cantidad del compuesto y los aditivos presentes.

15

2) Cápsula (en 150 mg)

El presente compuesto	5 mg
Lactosa	135 mg
Carboximetilcelulosa cálcica	4,5 mg
20 Hidroxipropilcelulosa	4 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg

Puede obtenerse la cápsula deseada cambiando adecuadamente el tipo y/o la cantidad del presente compuesto y aditivos.

3) Colirio (en 100 mL)

25 El presente compuesto	100 mg
Cloruro sódico	900 mg
Polisorbato 80	500 mg
Hidróxido sódico	c. s.
Ácido clorhídrico	c. s.
30 Agua purificada estéril	c. s.

Puede obtenerse el colirio deseado cambiando apropiadamente el tipo y/o la cantidad del presente compuesto y aditivos.

[Ensayo farmacológico]

1. Ensayo de evaluación para la actividad de unión con el receptor de glucocorticoides (denominado en adelante "GR": Glucocorticoid Receptor)

5 Para evaluar la actividad de unión con el GR, se llevó a cabo un ensayo de competidor de receptor por un método de polarización fluorescente. En el ensayo, se utilizó un kit de ensayo de GR competidor (fabricado por Invitrogen, N° de cat P2816), y el procedimiento se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo adjunto al kit. A continuación se describirá el método específico.

(Preparación de los reactivos)

10 Tampón de cribado de GR: Se preparó un tampón que contiene fosfato potásico 10 mM (pH 7,4), molibdato sódico (Na_2MoO_4) 20 mM, ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) 0,1 mM, ditioneitol (DTT) 5 mM, péptido de estabilización 0,1 mM y 2% de dimetilsulfóxido.

4 x solución de GS1: GS1 Fluormone™, que es un ligando de glucocorticoide fluorescente, se diluyó con tampón de cribado de GR, con lo que se preparó una solución 4 nM.

15 4 x solución de GR: GR humano recombinante se diluyó con tampón de cribado GR, con lo que se preparó una solución 16 nM.

(Preparación de solución del compuesto de ensayo)

Después de disolver un compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido, se diluyó con tampón de cribado de GR, con lo que se preparó una solución de compuesto de ensayo 20 µM.

(Método de ensayo y método de medida)

20 1) La solución de compuesto de ensayo fue añadida en una cantidad de 10 µL a cada pocillo de una placa de 384 pocillos, y después se añadieron 4 x solución de GS1 y 4 x solución de GR en una cantidad de 5 µL en cada pocillo, respectivamente.

2) La placa fue incubada en un lugar oscuro a temperatura ambiente durante 2 a 4 horas.

25 3) Usando un lector de placas multimodo, Analyst™ HT (fabricado por LJI Biosystems), se midió la polarización de fluorescencia de cada pocillo. Como blanco se utilizó un pocillo que contiene tampón de cribado de GR en vez del compuesto de ensayo y se usó 4 x solución de GS1.

4) Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en los anteriores apartados 1) a 3) excepto que se usó tampón de cribado de GR en vez de la solución de compuesto de ensayo, y el resultado obtenido se tomó como control negativo.

30 5) Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en los anteriores apartados 1) a 3), excepto que se usó dexametasona 2 mM en vez de la solución de compuesto de ensayo, y el resultado obtenido se tomó como control positivo.

(Ecuación de cálculo de la relación de unión de GR)

Se calculó la relación de unión de GR (%) a partir de la siguiente ecuación.

35
$$\text{Relación de unión de GR (\%)} = 100 \times [1 - (\text{polarización de fluorescencia de la solución de compuesto de ensayo} - \text{polarización de fluorescencia de la solución de control positivo}) / (\text{polarización de fluorescencia de la solución de control negativo} - \text{polarización de fluorescencia de la solución de control positivo})]$$

(Resultados del ensayo y discusión)

40 Como ejemplo de los resultados del ensayo, se muestran en la Tabla I las relaciones de unión de GR (%) de los compuestos de ensayo (Compuesto 1-1, Compuesto 1-2, Compuesto 1-3, Compuesto 1-4, Compuesto 1-5, Compuesto 1-6, Compuesto 1-7, Compuesto 1-8, Compuesto 1-9, Compuesto 1-10, Compuesto 1-11, Compuesto 1-12, Compuesto 1-13, Compuesto 1-14, Compuesto 1-15, Compuesto 1-16, Compuesto 1-17, Compuesto 1-18, Compuesto 1-19, Compuesto 1-20, Compuesto 1-21, Compuesto 1-22, Compuesto 1-23, Compuesto 1-25, Compuesto 1-26, Compuesto 1-27, Compuesto 1-28, Compuesto 1-29, Compuesto 1-30, Compuesto 1-31, Compuesto 1-32, Compuesto 1-33, Compuesto 1-34, Compuesto 1-35, Compuesto 1-36, Compuesto 1-37, Compuesto 1-38, Compuesto 1-39, Compuesto 1-40, Compuesto 1-41, Compuesto 1-42, Compuesto 1-43, Compuesto 1-44, Compuesto 1-45, Compuesto 1-46, Compuesto 1-50, Compuesto 1-54, Compuesto 1-56, Compuesto 1-57, Compuesto 1-58, Compuesto 2-1, Compuesto 2-2, Compuesto 2-3, Compuesto 2-4, Compuesto 2-5, Compuesto 2-6, Compuesto 2-7, Compuesto 2-8, Compuesto 3-1, Compuesto 3-2, Compuesto 3-3, Compuesto 3-4, Compuesto 3-5, Compuesto 3-6).

[Tabla I]

Compuesto de ensayo	Relación de unión de GR (%)	Compuesto de ensayo	Relación de unión de GR (%)
Compuesto 1-1	91	Compuesto 1-34	100
Compuesto 1-2	85	Compuesto 1-35	95
Compuesto 1-3	99	Compuesto 1-36	99
Compuesto 1-4	99	Compuesto 1-37	94
Compuesto 1-5	95	Compuesto 1-38	100
Compuesto 1-6	100	Compuesto 1-39	100
Compuesto 1-7	86	Compuesto 1-40	100
Compuesto 1-8	85	Compuesto 1-41	100
Compuesto 1-9	100	Compuesto 1-42	100
Compuesto 1-10	100	Compuesto 1-43	100
Compuesto 1-11	83	Compuesto 1-44	93
Compuesto 1-12	100	Compuesto 1-45	94
Compuesto 1-13	100	Compuesto 1-46	95
Compuesto 1-14	100	Compuesto 1-50	98
Compuesto 1-15	82	Compuesto 1-54	99
Compuesto 1-16	68	Compuesto 1-56	100
Compuesto 1-17	65	Compuesto 1-57	93
Compuesto 1-18	88	Compuesto 1-58	100
Compuesto 1-19	91	Compuesto 2-1	95
Compuesto 1-20	87	Compuesto 2-2	89
Compuesto 1-21	92	Compuesto 2-3	93
Compuesto 1-22	91	Compuesto 2-4	91
Compuesto 1-23	94	Compuesto 2-5	97
Compuesto 1-25	92	Compuesto 2-6	100
Compuesto 1-26	95	Compuesto 2-7	99
Compuesto 1-27	99	Compuesto 2-8	98
Compuesto 1-28	91	Compuesto 3-1	94
Compuesto 1-29	95	Compuesto 3-2	100
Compuesto 1-30	92	Compuesto 3-3	100
Compuesto 1-31	90	Compuesto 3-4	71
Compuesto 1-32	96	Compuesto 3-5	100
Compuesto 1-33	95	Compuesto 3-6	99

Incidentalmente, en el caso en el que la relación de unión de GR del compuesto de ensayo es 100% o más, la relación de unión de GR se indica mediante 100%.

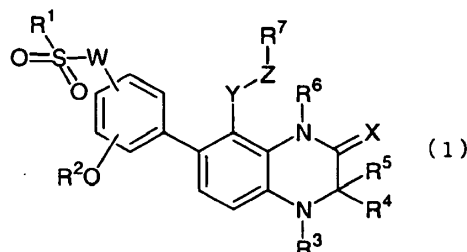
5 Como es evidente a partir de la Tabla I, el presente compuesto mostró una excelente actividad de unión de GR. En consecuencia, el presente compuesto puede ser usado como modulador de GR, y es particularmente útil para un agente preventivo o terapéutico para los trastornos metabólicos, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades alérgicas, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades cardiovasculares, enfermedades relacionadas con la homeostasis, glaucoma y similares.

10 El presente compuesto tiene una excelente actividad de unión con el receptor de glucocorticoides y es útil como modulador del receptor de glucocorticoides. El presente compuesto es particularmente útil como agente preventivo o terapéutico para trastornos metabólicos tales como la diabetes y la obesidad, enfermedades inflamatorias tales como enteritis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades autoinmunitarias tales como enfermedades del tejido conjuntivo, enfermedades alérgicas tales como asma, dermatitis atópica y rinitis alérgica, enfermedades del sistema nervioso central tales como trastornos psiquiátricos, enfermedad de Alzheimer y trastornos por uso de drogas, enfermedades cardiovasculares tales como la hipertensión, la hipercalcemia, la hiperinsulinemia y la hiperlipidemia, enfermedades relacionadas con la homeostasis que causan una anomalía del equilibrio neuro-inmuno-endocrino, glaucoma y similares.

15

REIVINDICACIONES

1ª. Un compuesto representado por la fórmula general siguiente (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 donde en la fórmula general (1),

R^1 representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo, un grupo heterocíclico o un grupo aralquilo;

10 en el caso en el que R^1 es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, el grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono puede tener uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico, un grupo carboxi, un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo formilo con un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo con un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo formado reemplazando uno o los dos átomos de hidrógeno de un grupo amino con un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo formado reemplazando bien sea uno o ambos átomos de hidrógeno de un grupo amino con un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con un grupo formado reemplazando bien sea uno o ambos átomos de hidrógeno de un grupo amino con un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y un grupo formado reemplazando uno o ambos átomos de hidrógeno de un grupo amino con un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con un grupo arilo como sustituyente o sustituyentes;

20 en el caso en el que R^1 es un grupo arilo, un grupo heterocíclico o un grupo aralquilo, el grupo arilo, el grupo heterocíclico o el grupo aralquilo pueden tener uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo hidroxilo y un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo con un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes;

25 R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono;

R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono;

30 R^4 y R^5 pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono;

R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono;

R^7 representa un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo o un grupo heterocíclico;

35 en el caso en el que R^7 es un grupo arilo o un grupo heterocíclico, el grupo arilo o el grupo heterocíclico pueden tener uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo con un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y un grupo nitró como sustituyente o sustituyentes;

W representa un átomo de oxígeno o NR^8 ;

40 R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono;

X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

Y representa un grupo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono;

Z representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NR^9 ó OCO ;

R⁹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

2^a. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1^a, en donde en la fórmula general (1),

- 5 R¹ representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo, un grupo heterocíclico o un grupo aralquilo;

10 en el caso en el que R¹ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, el grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono puede tener uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo heterocíclico, un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo formilo con un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo con un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo formado reemplazando uno o ambos átomos de hidrógeno de un grupo amino con un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con un grupo formado reemplazando uno o ambos átomos de hidrógeno de un grupo amino con un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y un grupo formado reemplazando uno o ambos átomos de hidrógeno de un grupo amino con un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con un grupo arilo como sustituyente o sustituyentes;

20 en el caso en el que R¹ es un grupo arilo, el grupo arilo puede tener uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo con un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes;

en el caso en el que R¹ es un grupo aralquilo, el grupo aralquilo puede tener uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes;

- 25 R² representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono;

R³ representa un átomo de hidrógeno;

R⁴ y R⁵ representan un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono;

R⁶ representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono;

R⁷ representa un grupo arilo o un grupo heterocíclico;

- 30 en el caso en el que R⁷ es un grupo arilo, el grupo arilo puede tener uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo formado reemplazando el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo con un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y un grupo nitro como sustituyente o sustituyentes;

- 35 en el caso en el que R⁷ es un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico puede tener uno o varios grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 8 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes;

W representa un átomo de oxígeno o NR⁸;

R⁸ representa un átomo de hidrógeno;

X representa un átomo de oxígeno;

Y representa un grupo alquileo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono;

- 40 Z representa un átomo de oxígeno, NR⁹ ó OCO;

R⁹ representa un átomo de hidrógeno.

3^a. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1^a o 2^a, en el que en la fórmula general (1), R⁴ y R⁵ representan un grupo metilo.

- 45 4^a. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1^a o 2^a, en el que en la fórmula general (1), R⁶ representa un grupo metilo.

5^a. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1^a o 2^a, en el que en la fórmula general (1), el grupo heterocíclico de R⁷ representa tiofeno.

6^a. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1^a, en el que en la fórmula general (1), X representa un átomo de oxígeno.

7^a. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1^a o 2^a, en el que en la fórmula general (1), Y representa un grupo metileno.

- 5 8^a. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo elegido entre
- 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(2-metoxi-4-metilsulfoniloxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(2-metoxi-4-fenilsulfoniloxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(2-metoxi-4-trifluorometilsulfoniloxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 10 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(2-metoxi-4-propilsulfoniloxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(furan-2-ilsulfonilo)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-(2-Metoxi-4-metilsulfoniloxifenil)-8-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-[4-(2-Clorofenilsulfonilo)-2-metoxifenil]-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 15 7-(4-Bencilsulfonilo)-2-metoxifenil)-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(2-metoxicarboniletilsulfonilo)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-(4-Butilsulfonilo)-2-metoxifenil)-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-(4-Etilsulfonilo)-2-metoxifenil)-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 20 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(4-isopropilsulfonilo)-2-metoxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(4-metilbencilsulfonilo)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-[4-(4-Clorobencilsulfonilo)-2-metoxifenil]-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 25 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(4-isobutilsulfonilo)-2-metoxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfonilo)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-(4-Ciclopropilsulfonilo)-2-metoxifenil)-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-(2-metoxi-4-metilsulfonilaminofenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 30 7-[4-(2-Clorobencilsulfonilo)-2-metoxifenil]-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(2-metilbencilsulfonilo)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-(4-Ciclopentilsulfonilo)-2-metoxifenil)-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 35 7-(4-Ciclohexilsulfonilo)-2-metoxifenil)-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(3-metilbencilsulfonilo)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-(4-Ciclopropilsulfonilo)-2-metoxifenil)-8-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 40 7-[2-Metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfonilo)fenil]-8-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
- 7-(4-Isobutilsulfonilo)-2-metoxifenil)-8-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,

- 7-(2-Metoxi-4-propilsulfoniloxifenil)-8-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
 7-(4-Isopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
 5 7-(4-Ciclopentilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(5-metiltiofen-2-ilcarboniloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
 7-(2-Metoxi-4-metilsulfoniloxifenil)-8-(2-metoxifenilaminometil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
 7-(4-Ciclopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(2-metoxifenilaminometil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
 7-(2-Metoxi-4-metilsulfoniloxifenil)-8-(2-metoxi-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
 10 8-(2-Metoxi-5-nitrofenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfoniloxi)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
 7-(4-Isopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(2-metoxi-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
 7-(4-Ciclopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(2-metoxi-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
 7-(4-Ciclopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(2-metil-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
 15 7-[2-Metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfoniloxi)fenil]-8-(2-metil-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
 7-(2-Metoxi-4-metilsulfoniloxifenil)-8-(2-metil-5-nitrofenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
 7-(2-Metoxi-4-propilsulfoniloxifenil)-8-(4-metilbenzoiloximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
 8-(2-Metoxifenilaminometil)-7-[2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfoniloxi)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
 20 7-(4-Isobutilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(2-metoxifenilaminometil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
 7-(4-Ciclopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(5-fluoro-2-metilfenilaminometil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
 8-(5-Fluoro-2-metilfenilaminometil)-7-(2-metoxi-4-propilsulfoniloxifenil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
 25 7-(4-Bencilaminopropilsulfoniloxi-2-metoxifenil)-8-(5-fluoro-2-metilfenoximetil)-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(3-propilaminopropilsulfoniloxi)fenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(morfolin-4-il)propilsulfoniloxifenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
 30 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(piperidin-1-il)cloropropilsulfoniloxifenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona,
 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(N-dimetilaminoetil-N-metil)aminopropilsulfoniloxifenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona, y
 35 8-(5-Fluoro-2-metilfenoximetil)-7-[2-metoxi-4-(N-metil-N-metilaminoetil)aminopropilsulfoniloxifenil]-1,3,3-trimetil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona.
- 9ª. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 8ª.
- 10ª. Un compuesto o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo según la reivindicación 1ª o 2ª para su uso en la prevención y/o el tratamiento de trastornos metabólicos, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades alérgicas, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades cardiovasculares, enfermedades relacionadas con la homeostasis o glaucoma.
- 40 11ª. El uso de al menos un compuesto o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo según la reivindicación 1ª o 2ª para la elaboración de un agente preventivo y/o terapéutico para trastornos metabólicos, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades alérgicas, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades cardiovasculares, enfermedades relacionadas con la homeostasis o glaucoma.
- 45