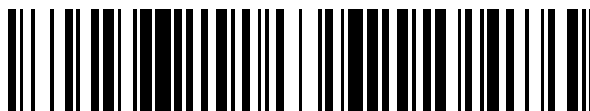


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 463 676**

51 Int. Cl.:

C07D 241/20 (2006.01)

C07D 241/22 (2006.01)

C07D 241/44 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2009 E 09824879 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2374802**

54 Título: **Inhibidor de la producción de quinurenina**

30 Prioridad:

10.11.2008 JP 2008287256

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

28.05.2014

73 Titular/es:

**KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD. (100.0%)
1-6-1, Ohtemachi Chiyoda-ku
Tokyo 100-8185, JP**

72 Inventor/es:

**AMISHIRO, NOBUYOSHI;
FUKUDA, YUICHI;
KIMPARA, KEISUKE;
MIE, MOTOYA;
TAGAYA, HISASHI y
TAKAHASHI, TAKESHI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 463 676 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

Inhibidor de la producción de quinurenina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un inhibidor de la producción de quinurenina, un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que tiene un efecto inhibidor en la producción de quinurenina, y similares.

Antecedentes de la invención

10 Las células cancerosas expresan en exceso antígenos asociados a tumor. Se considera que el sistema inmunitario del hospedante responde a los antígenos asociados a tumor y entonces ejerce inmunidad celular para eliminar tumores. Sin embargo, están presentes varios mecanismos de escape inmunitario en el microentorno, tal como el tumor, o en el cuerpo entero, y cuando los hospedantes no consiguen eliminar tumores, los tumores crecen.

15 Recientemente, se ha publicado que la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), una enzima metabolizadora de triptófano, inhibe la proliferación de linfocitos T y células NK y activa los linfocitos T reguladores, causando así la depresión del sistema inmunitario del hospedante. La expresión de IDO está aumentada en el tejido tumoral, y la estimulación del IFN- γ induce la expresión de IDO en células cancerosas y células dendríticas (por ejemplo, *the Journal of Clinical Investigation* (J. Clin. Invest.), vol. 117, No. 5, pp. 1147-1154 (2007)). En un ser humano, en la ruta de la quinurenina, en la que está implicada la IDO como etapa de inicio, el 90% del triptófano, un aminoácido esencial, es metabolizado en quinurenina, y posteriormente en 3OH-quinurenina, ácido quinolínico, y similares. La activación de IDO disminuye la concentración de triptófano y aumenta la concentración de quinurenina de una forma local o sistémica, y los metabolitos del triptófano que contienen quinurenina inducen la muerte de linfocitos T y células NK (por ejemplo, *the Journal of Experimental Medicine* (J. Exp. Med.), vol. 196, No. 4, pp. 447-457 (2002)). El metabolismo del triptófano induce la conversión de linfocitos T CD4⁺CD25⁻ en linfocitos T reguladores (por ejemplo, *Blood*, vol. 109, No. 7, pp. 2871-2877 (2007)). En el líquido sobrenadante del cultivo de células dendríticas en las que la expresión de IDO ha sido inducida por el INF- γ , la concentración de triptófano disminuye y la concentración de quinurenina aumenta. En el cocultivo de linfocitos T con dichas células dendríticas, la proliferación de linfocitos T es suprimida comparada con el cocultivo con células dendríticas no estimuladas (por ejemplo, *the Journal of Experimental Medicine* (J. Exp. Med.), vol. 196, No. 4, pp. 447-457 (2002)).

20 A partir de los hechos anteriores, en el entorno tumoral con una expresión aumentada de IDO, la mayor concentración de quinurenina inducida por el metabolismo del triptófano suprime las células efectoras antitumorales, lo que se considera que es uno de los mecanismos de escape inmunitario en tumores (por ejemplo, *the Journal of Clinical Investigation* (J. Clin. Invest.), vol. 117, No. 5, pp. 1147-1154 (2007)).

25 Se ha descrito una expresión mayor de IDO en el tejido tumoral del cáncer colorrectal y cáncer de próstata (por ejemplo, *Clinical Cancer Research* (Clin. Cancer Res.), vol. 12, No. 4, pp. 1144-1151 (2006); y *European Journal of Cancer* (Eur. J. Cancer), vol. 44, No. 15, pp. 2266-2275 (2008)). En células de leucemia mieloide aguda, la IDO es expresada constitutivamente (por ejemplo, *Leukemia*, vol. 21, pp. 353-355 (2007)). Se describe que los pacientes con cáncer de endometrio, melanoma y cáncer de ovario con una expresión mayor de IDO tienen un pronóstico malo (por ejemplo, *British Journal of Cancer* (Br. J. Cancer), vol. 95, No. 11, 1555-1561 (2006); *the Journal of Clinical Investigation* (J. Clin. Invest.), vol. 114, No. 2, 280-290 (2004); y *Clinical Cancer Research* (Clin. Cancer Res.), vol. 11, No. 16, 6030-6039 (2005)). En el linfoma o leucemia de linfocitos T del adulto y leucemia mieloide aguda, la relación de quinurenina/triptófano en la sangre es mayor (por ejemplo, *Leukemia Research* (Leuk. Res.), vol. 33, No. 1, pp. 39-45 (2009); y *Leukemia Research* (Leuk. Res.), vol. 33, No. 3, pp. 490-494 (2009)). Se describe que los pacientes con melanoma con una relación mayor de quinurenina/triptófano en la sangre tienen un pronóstico malo (por ejemplo, *Dermatology*, vol. 214, No. 1, pp. 8-14 (2007)). Como se ha mencionado antes, se cree que la IDO y/o quinurenina están implicadas en muchos cánceres sólidos y cánceres de la sangre.

30 El 1-metiltriptófano (1-MT), un derivado del triptófano, compite con el triptófano y por lo tanto inhibe la producción de quinurenina (por ejemplo, *Cancer Research* (Cancer Res.), vol. 67, No. 2, pp. 792-800 (2007)). La supresión de la proliferación de linfocitos T en presencia de células cancerosas que expresan IDO y células dendríticas es cancelada por el 1-MT (por ejemplo, *Cancer Research* (Cancer Res.), vol. 67, No. 2, pp. 792-800 (2007)). Además, el 1-MT induce rechazo restringido por el complejo de histocompatibilidad principal (MHC) en ratones preñados alogénicos (por ejemplo, *Nature Immunology* (Nat. Immunol.), vol. 2, No. 1, pp. 64-68 (2001)). Estos resultados sugieren que la inhibición de IDO suprime la producción de quinurenina e induce inmunidad.

35 En ratones que llevan células de melanoma de ratón, el 1-MT muestra un efecto antitumoral. Este efecto desaparece en ratones inmunodeficientes (por ejemplo, *Cancer Research* (Cancer Res.), vol. 67, No. 2, pp. 792-800 (2007)). Estos resultados sugieren que el efecto antitumoral del 1-MT se basa en la inmunoestimulación causada por el efecto inhibidor mediado por la inhibición de IDO en la producción de quinurenina.

40 Por otra parte, se ha descrito que en pacientes VIH positivos, la expresión de IDO en PBMC y la carga viral se correlacionan entre sí (por ejemplo, *Blood*, vol. 109, pp. 3351-3359 (2007)). También se describe que en pacientes

de hepatitis C crónicos, el nivel de ARNm de IDO en el hígado es mayor, y la relación de quinurenina/triptófano en el suero es mayor (por ejemplo, *the Journal of Virology* (*J Virol.*), vol. 81, No. 7, pp. 3662-3666 (2007)).

5 Como se ha mencionado antes, se cree que los inhibidores de IDO y/o los inhibidores de la producción de quinurenina son prometedores como un agente preventivo o terapéutico para enfermedades en las que está implicada la producción de quinurenina, tales como el cáncer, SIDA, demencia por SIDA, enfermedad de Alzheimer, depresión, infecciones y enfermedades inmunitarias.

Por otra parte, se conocen derivados de pirazina que tienen un efecto antagonista de endotelina (véase la bibliografía de patentes 1 y bibliografía de no patentes 1).

10 Como agente terapéutico para enfermedades en las que están implicadas quimioquinas, se conocen los derivados de N-pirazinil-2-tiofenosulfonamida (véase, bibliografía de patentes 2), derivados de N-pirazinilbencenosulfonamida (véase, bibliografía de patentes 3), derivados de N-(2-quinoxalinil)bencenosulfonamida (véase, bibliografía de patentes 4), y similares. Como antagonista del receptor de quimioquinas, se conocen derivados de N-pirazinilbencenosulfonamida, derivados de N-(2-quinoxalinil)bencenosulfonamida (véase, bibliografía de patentes 5 y 6), derivados de piridopirazin-2-on-3-ilmetanosulfonamida (véase, bibliografía de patentes 7), y similares. Como
15 modulador funcional de la quimioquina del timo y regulada por activación (TARC; ligando de quimioquina CC 17 (CCL17)) y/o de quimioquina derivada de macrófago (MDC; ligando de quimioquina CC 22 (CCL22)), derivados de N-pirazinilbencenosulfonamida, derivados de N-(2-piridopirazinil)bencenosulfonamida (véase, bibliografía de patentes 8), y similares.

20 Se conocen los derivados de N-(2-quinoxalinil)bencenosulfonamida (véase, bibliografía de patentes 9 y 10) que tienen una actividad inhibidora frente a la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K), y similares.

Técnica anterior

Bibliografía de patentes

Bibliografía de patentes 1: traducciones japonesas publicadas de la publicación internacional PCT para la solicitud de patente N° 510987/1997

25 Bibliografía de patentes 2: WO 03/051870

Bibliografía de patentes 3: WO 03/059893

Bibliografía de patentes 4: WO 05/021513

Bibliografía de patentes 5: WO 04/007472

Bibliografía de patentes 6: WO 05/023771

30 Bibliografía de patentes 7: WO 97/032858

Bibliografía de patentes 8: solicitud de patente japonesa no examinada publicada (Kokai) N° 137723/2006

Bibliografía de patentes 9: WO 07/044729

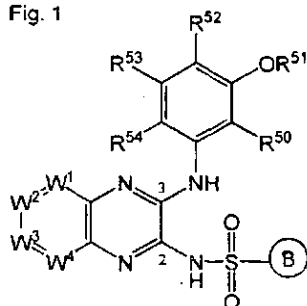
Bibliografía de patentes 10: WO 07/023186

Bibliografía de no patentes

35 Bibliografía de no patentes 1: *Journal of Medicinal Chemistry*, 1997, vol. 40, p. 996

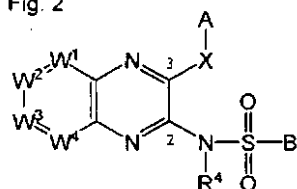
40 El documento WO 2008/127594 describe compuestos como inhibidores de PI3K α (fosfatidilinositol 3-quinasa α , fosfoinositida 3-quinasa α). Cada uno de los compuestos tiene un esqueleto de quinoxalina, teniendo en la 3ª posición un sustituyente tal como arilamino, heteroarilamino, aralquilamino, cicloalquilamino o alquilamino, y teniendo en la 2ª posición un sustituyente tal como arilsulfonamido (se describen muchos compuestos en los ejemplos), heteroarilsulfonamido (compuestos 709, 710, 712, 722, 724, 727, 728, 748, 756, 762, 769, 770, o similares) o aralquilsulfonamido (compuestos 766, 768).

Fig. 1



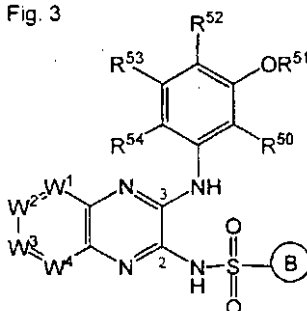
El documento WO 2008/021389 describe compuestos como inhibidores de PI3K α en la tabla 1 en la memoria descriptiva. Cada uno de los compuestos tiene un esqueleto de quinoxalina, teniendo en la 3ª posición un sustituyente tal como arilamino, heteroarilamino, aralquilamino, alquilamino o cicloalquilamino, y teniendo en la 2ª posición un sustituyente tal como arilsulfonamido (se describen muchos compuestos en la tabla 1 de ejemplos), heteroarilsulfonamido (compuestos 768, 769, 771, 781, 783, 786, 787, 789, 798, 814, 822, 828, 835, 836) o aralquilsulfonamido (compuestos 832, 834).

Fig. 2



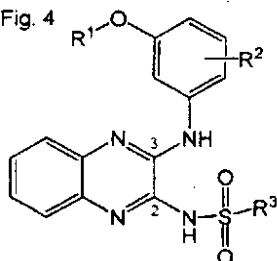
El documento 2007/044729 describe compuestos como inhibidores de PI3K. Cada uno de los compuestos tiene un esqueleto de quinoxalina, teniendo en la 3ª posición un sustituyente tal como fenilamino, alquilamino o cicloalquilamino, y teniendo en la 2ª posición un sustituyente tal como aralquilsulfonamido (compuestos 766, 768), arilsulfonamido (se describen muchos compuestos en los ejemplos) o heteroarilsulfonamido (compuestos 709, 710, 712, 722, 724, 727, 728, 748, 756, 762, 769, 770, o similares).

Fig. 3



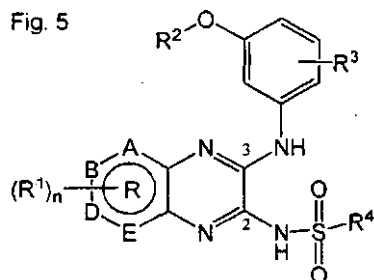
El documento WO 2008/101979 describe compuestos como inhibidores de PI3K. Cada uno de los compuestos tiene un esqueleto de quinoxalina, teniendo en la 3ª posición un sustituyente tal como fenilamino, y teniendo en la 2ª posición un sustituyente tal como arilsulfonamido o alquilsulfonamido (ejemplos 3, 6, 8, 13, 18, 21, 37, 38, 39, 44, 46, 48-51, 53, 57-61, 64 y 73).

Fig. 4



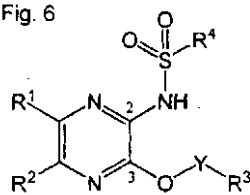
El documento WO 2007/023186 describe compuestos como inhibidores de PI3K (fosfoinositida 3-quinasa). Cada uno de los compuestos en los ejemplos 22-25, 43, 51, 67-69, 119, 120, 123, y 148 tiene un esqueleto heterocíclico aromático bicíclico, y tiene en la 2ª posición un sustituyente tal como alquilsulfonamido o arilsulfonamido, y en la 3ª posición tiene un sustituyente tal como fenilamino.

Fig. 5



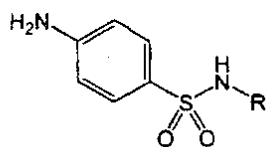
El documento JP 2006-137723 describe agentes de regulación funcional de TARC y/o MDC. Cada uno de los compuestos en el ejemplo 11-14 tiene un esqueleto de pirido[2,3-b]pirazina, que tiene un sustituyente tal como arilsulfonamido en la 2ª posición y tiene un sustituyente tal como un alquilo heterocíclico bicíclico en la 3ª posición.

Fig. 6



En *Antimicrobial agents and chemotherapy*, vol 40, no. 3, pp.7 27-733 (1996) se describen los siguientes tres compuestos de la tabla 1 en la página 729, como inhibidores de la dihidropteroato sintasa.

Fig. 7



Fármaco	41805	339004	13156
R			

Compendio de la invención

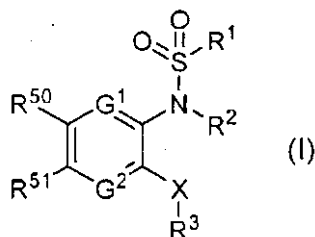
10 Problemas a resolver por la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un inhibidor de la producción de quinurenina, y un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que tiene un efecto inhibidor en la producción de quinurenina, y similares.

Medios para resolver la invención

15 La presente invención se refiere a los siguientes apartados (1) a (24).

1. Un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno representado por la fórmula (I):

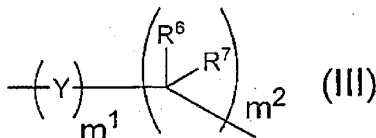


{en donde R⁵⁰ y R⁵¹ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alcoxi C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido o halógeno, o R⁵⁰ y R⁵¹ se combinan junto con los dos átomos de carbono adyacentes respectivos para formar el anillo A seleccionado de un anillo de benceno, un anillo de naftaleno y un anillo de piridina

(en donde el anillo A puede tener un sustituyente o sustituyentes, el número de los cuales es de 1 al número sustituible, y el o los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y cada uno es halógeno, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido o alcoxi C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido),

- 5 G¹ y G² pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de nitrógeno o CH, con la condición de que G¹ y G² no representen CH al mismo tiempo,

X representa la formula (III):



en donde m¹ y m² pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un número entero 0 ó 1,

- 10 Y representa un átomo de oxígeno, -S(O)m³- (en donde m³ representa un número entero de 0 a 2) o -NR⁸- (en donde R⁸ representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido), y

- R⁶ y R⁷ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, alcanilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁₋₁₀)carbonilo opcionalmente sustituido o -CONR¹²R¹³ (en donde R¹² y R¹³ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, o R¹² y R¹³ se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido),

- 20 R¹ representa alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o -NR²⁴R²⁵ (en donde R²⁴ y R²⁵ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido),

- 25 R² representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, o R¹ y R² se combinan junto con el átomo de azufre y el átomo de nitrógeno adyacentes para formar un grupo heterocíclico que contiene azufre y que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, y R³ representa alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, alcanilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁₋₁₀)carbonilo opcionalmente sustituido o -CONR²⁸R²⁹ (en donde R²⁸ y R²⁹ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, o R²⁸ y R²⁹ se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido),

- 30 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar para prevenir o tratar el cáncer (tumor), enfermedades inmunitarias, enfermedades neurodegenerativas o infecciones.

2. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar para prevenir o tratar el cáncer (tumor), enfermedades inmunitarias, enfermedades neurodegenerativas o infecciones según 1, en donde G¹ y G² son átomos de nitrógeno.

- 35 3. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar para prevenir o tratar el cáncer (tumor), enfermedades inmunitarias, enfermedades neurodegenerativas o infecciones según 1, en donde R² es un átomo de hidrógeno.

4. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar para prevenir o tratar el cáncer (tumor), enfermedades inmunitarias, enfermedades neurodegenerativas o infecciones según 1, en donde m¹ y m² son 1 e Y es un átomo de oxígeno.

5. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar para prevenir o tratar el cáncer (tumor), enfermedades inmunitarias, enfermedades neurodegenerativas o infecciones según 1, en donde cualquiera de R⁶ o R⁷ es un átomo de hidrógeno.

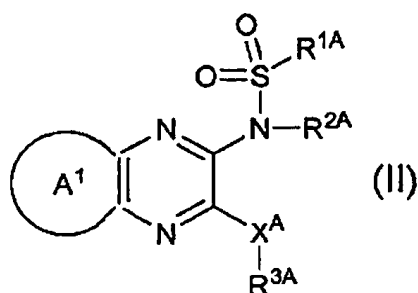
- 45 6. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar para prevenir o tratar el cáncer (tumor), enfermedades inmunitarias, enfermedades neurodegenerativas o infecciones según 1, en donde R⁶ es alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido.

7. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar para prevenir o tratar el cáncer (tumor), enfermedades inmunitarias, enfermedades neurodegenerativas o infecciones según 1, en donde R¹ es alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido,

alquinilo C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

8. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar para prevenir o tratar el cáncer (tumor), enfermedades inmunitarias, enfermedades neurodegenerativas o infecciones según 1, en donde R³ es alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

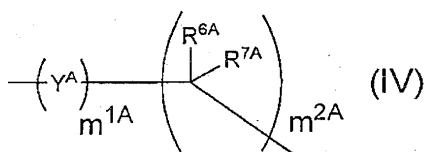
9. Un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno representado por la fórmula (II):



en donde el anillo A¹ representa un anillo de benceno, un anillo de naftaleno o un anillo de piridina (en donde el anillo

- 10 (en donde el anillo A¹ puede tener un sustituyente o sustituyentes, el número de los cuales es de 1 al número sustituible, y el o los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y cada uno es halógeno, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido o alcoxi C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido),

X^A representa la formula (IV):



- 15 [en donde m^{1A} y m^{2A} representan un número entero 0 ó 1,

Y^A representa un átomo de oxígeno, y

- R^{6A} y R^{7A} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, alcanoilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁₋₁₀)carbonilo opcionalmente sustituido o -CONR^{12A}R^{13A} (en donde R^{12A} y R^{13A} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, o R^{12A} y R^{13A} se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido)],

- R^{1A} representa alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, o -NR^{24AA}R^{25AA} (en donde R^{24AA} y R^{25AA} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido o alquinilo C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido),

R^{2A} representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, o R^{1A} y R^{2A} se combinan junto con el átomo de azufre y el átomo de nitrógeno adyacentes para formar un grupo heterocíclico que contiene azufre y que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, y

- 30 R^{3A} representa alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, alcanoilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, alcoxi(C₁₋₁₀)carbonilo opcionalmente sustituido o -CONR^{28A}R^{29A} (en donde R^{28A} y R^{29A} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, o R^{28A} y R^{29A} se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según 9, en donde el anillo A¹ es un anillo de benceno o un anillo de piridina.

11. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según 9, en donde m^{2A} es 1.
12. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según 11, en donde R^{7A} es un átomo de hidrógeno.
- 5 13. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según 12, en donde R^{6A} es halógeno, ciano, carboxi, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, alcanilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, alcoxi(C_{1-10})carbonilo opcionalmente sustituido o $-CONR^{12A}R^{13A}$ (en donde R^{12A} y R^{13A} tienen los mismos significados definidos antes, respectivamente).
- 10 14. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según 12, en donde R^{6A} es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.
15. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según 12, en donde R^{6A} es alquilo C_{1-10} sustituido con flúor.
- 15 16. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según 12, en donde R^{6A} es trifluorometilo.
17. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según uno cualquiera de 9 y de 12 a 16, en donde R^{3A} es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido.
18. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según uno cualquiera de 9 y de 12 a 16, en donde R^{3A} es cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, alcanilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, alcoxi(C_{1-10})carbonilo opcionalmente sustituido o $-CONR^{28A}R^{29A}$ (en donde R^{28A} y R^{29A} tienen los mismos significados definidos antes, respectivamente).
- 20 19. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según uno cualquiera de 9 y de 12 a 16, en donde R^{3A} es arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.
- 25 20. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según uno cualquiera de 9 y de 12 a 16, en donde R^{2A} es un átomo de hidrógeno.
21. Una composición farmacéutica que comprende como principio activo el compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según uno cualquiera de 9 y de 12 a 16.
- 30 22. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según uno cualquiera de 9 y de 12 a 16, para usar en la inhibición de la producción de quinurenina.
23. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según uno cualquiera de 9 y de 12 a 16, para usar para prevenir o tratar el cáncer (tumor) enfermedades inmunitarias, enfermedades neurodegenerativas o infecciones.
- 35 24. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según uno cualquiera de 9 y de 12 a 16, para usar para prevenir o tratar el cáncer.

Efectos de la invención

- La presente invención proporciona un inhibidor de la producción de quinurenina, y un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que tiene un efecto inhibidor en la producción de quinurenina, y similares.

Modos de llevar a cabo la invención

En lo sucesivo, los compuestos representados por las fórmulas (I) y (II) anteriores se denominan compuestos (I) y (II), respectivamente. Se aplica lo mismo a otros compuestos que tienen diferentes números de fórmula.

Las definiciones de los respectivos grupos y sus sustituyentes en las fórmulas (I) y (II) son las siguientes.

- 45 (i) Los ejemplos del halógeno incluyen cada átomo de flúor, cloro, bromo y yodo. Los ejemplos preferidos del halógeno incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro y similares.
- (ii) Los ejemplos de los restos alquilo C_{1-10} del alquilo C_{1-10} , el alcoxi C_{1-10} , el alcoxi(C_{1-10})carbonilo y el alquilsulfonilo C_{1-10} , incluyen alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos más específicos de los mismos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, y similares. Los ejemplos preferidos de los mismos incluyen alquilo

lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y similares. Los ejemplos más preferidos de los mismos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, y similares.

- 5 (iii) Los ejemplos del cicloalquilo incluyen cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos más específicos de los mismos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodécilo, noradamantilo, adamantilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.0]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, y similares. Los ejemplos preferidos de los mismos incluyen cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y similares. Los ejemplos más preferidos de los mismos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

- 10 El cicloalquilo puede ser, por ejemplo, cicloalquilo condensado con arilo. Los ejemplos más específicos de los mismos incluyen tetrahidronaftalenilo, y similares.

- 15 (iv) Los ejemplos de alqueno C_{2-10} incluyen alqueno lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos más específicos de los mismos incluyen vinilo, alilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 5-hexenilo, 2-decenilo, 9-decenilo, y similares. Los ejemplos preferidos de los mismos incluyen alqueno lineal o ramificado que tiene de 2 a 3 átomos de carbono, y similares. Los ejemplos más preferidos de los mismos incluyen alilo, y similares.

- (v) Los ejemplos de alquino C_{2-10} incluyen alquino lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos más específicos de los mismos incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 4-pentinilo, 5-hexinilo, 9-decinilo, y similares. Los ejemplos preferidos de los mismos incluyen alquino lineal o ramificado que tiene de 2 a 3 átomos de carbono, y similares. Los ejemplos más preferidos de los mismos incluyen 2-propinilo, y similares.

- 20 (vi) Los ejemplos del arilo incluyen arilo monocíclico y arilo condensado en el que dos o más anillos están condensados. Los ejemplos más específicos de los mismos incluyen arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo, tales como fenilo, naftilo, indenilo, y antranilo. Los ejemplos preferidos de los mismos incluyen arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y similares. Los ejemplos más preferidos de los mismos incluyen fenilo, naftilo, y similares.

- 25 (vii) Los ejemplos de alcanilo C_{1-8} incluyen alcanilo C_{1-8} lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos más específicos de los mismos incluyen formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivalilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, y similares. Los ejemplos preferidos de los mismos incluyen alcanilo inferior lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y similares. Los ejemplos más preferidos de los mismos incluyen formilo, acetilo, propionilo, y similares.

- 30 (viii) Los ejemplos del grupo heterocíclico incluyen un grupo heterocíclico aromático, un grupo heterocíclico alifático, y similares.

- 35 Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo heterocíclico aromático condensado bicíclico o tricíclico en el que están condensados anillos de 3 a 8 miembros y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y similares. Los ejemplos más específicos de los mismos incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, 1-óxido de piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, oxazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftridinilo, y similares. Los ejemplos preferidos de los mismos incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros, que contiene al menos un átomo de nitrógeno, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros, que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo heterocíclico aromático condensado bicíclico o tricíclico en el que están condensados anillos de 5 ó 6 miembros y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y similares. Los ejemplos más preferidos de los mismos incluyen imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazinilo, piridilo, 1-óxido de piridilo, tienilo, furilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, quinolinilo, benzotriazolilo, y similares.

- 50 Los ejemplos del grupo heterocíclico alifático incluyen un grupo heterocíclico alifático monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo heterocíclico alifático condensado bicíclico o tricíclico en el que están condensados anillos de 3 a 8 miembros y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y similares. Los ejemplos más específicos de los mismos incluyen aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidino, piperidinilo, quinuclidinilo, azepanilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridilo, 1,2-dihidropiridilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirazolinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofurano, 5,6-dihidro-2H-piranilo, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, tetrahidro-2H-tiopiranilo, 1,1-dióxido de tetrahidro-2H-tiopiranilo, 1-óxido de tetrahidro-2H-tiopiranilo, oxazolidinilo, morfolino, morfolinilo, tioxazolidinilo, tiomorfolinilo, 2H-oxazolilo, 2H-tioxazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidrobenzofuranilo, bencimidazolidinilo,

dihidrobencoxazolilo, dihidrobenzotioxazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, cromanilo, tiocromanilo, tetrahydroquinoxalinilo, tetrahydroquinazolinilo, dihidrobenzodioxanilo, y similares. Los ejemplos preferidos de los mismos incluyen un grupo heterocíclico alifático monocíclico de 5 ó 6 miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, un grupo heterocíclico alifático monocíclico de 6 miembros que contiene un átomo de azufre, un grupo heterocíclico alifático condensado bicíclico en el que están condensados anillos de 5 ó 6 miembros y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y similares. Los ejemplos más preferidos de los mismos incluyen tetrahydro-2H-piranilo, morfolino, morfolinilo, pirrolidinilo, tetrahydro-2H-tiopiranilo, 1,1-dióxido de tetrahydro-2H-tiopiranilo, 1-óxido de tetrahydro-2H-tiopiranilo, tetrahydrofuranilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo, piperidino, piperidinilo, quinuclidinilo, tiocromanilo, 1,3-dioxanilo, 1,2-dihidropiridilo, y similares.

Los ejemplos de grupo heterocíclico que contiene nitrógeno formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente incluyen un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros, que contiene al menos un átomo de nitrógeno (el grupo heterocíclico monocíclico puede contener además otro átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre), un grupo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico, en el que están condensados anillos de 3 a 8 miembros y que contiene al menos un átomo de nitrógeno (el grupo heterocíclico condensado puede contener además otro átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre), y similares. Los ejemplos más específicos de los mismos incluyen aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidino, azepanilo, pirrolilo, imidazolidinilo, imidazolilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piperazinilo, homopiperazinilo, oxazolidinilo, 2H-oxazolilo, tioxazolidinilo, 2H-tioxazolilo, morfolino, tiomorfolinilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, indolilo, isoindolilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, dihidrobencoxazolilo, dihidrobenzotioxazolilo, bencimidazolidinilo, bencimidazolilo, dihidroindazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, purinilo, y similares. Los ejemplos preferidos de los mismos incluyen un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno. Es particularmente preferido el morfolino.

(x) Los ejemplos de grupo heterocíclico que contiene azufre y que contiene nitrógeno formado junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de azufre adyacentes incluyen un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros, que contiene al menos un átomo de azufre y al menos un átomo de nitrógeno (el grupo heterocíclico monocíclico puede contener además otro átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno u otro átomo de azufre), un grupo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico, en el que están condensados anillos de 3 a 8 miembros y que contiene al menos un átomo de azufre y al menos un átomo de nitrógeno (el grupo heterocíclico condensado puede contener además otro átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno u otro átomo de azufre), y similares. Los ejemplos más específicos de los mismos incluyen 1,1-dioxoisotiazolidinilo, y similares.

(xi) Los sustituyente del alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, el alcoxi C_{1-10} opcionalmente sustituido, el cicloalquilo opcionalmente sustituido, el alcoxi(C_{1-10})-carbonilo opcionalmente sustituido y el alcanilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, pueden ser iguales o diferentes, y el número de los mismos es, por ejemplo, de 1 al número sustituible, preferiblemente de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen

(xi-a) halógeno,

(xi-b) hidroxilo,

(xi-c) ciano,

(xi-d) carboxi,

(xi-e) alcoxi(C_{1-10})-carbonilo opcionalmente sustituido (el número de los sustituyentes del alcoxycarbonilo inferior sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C_{1-10} , arilo opcionalmente sustituido (el número de los sustituyentes del arilo sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , y similares), y similares),

(xi-f) cicloalquilo opcionalmente sustituido (el número de los sustituyentes del cicloalquilo sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-10} , alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido (el número de los sustituyentes del alquilo C_{1-10} sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi inferior, y similares), y similares).

(xi-g) alcoxi C_{1-10} opcionalmente sustituido (el número de los sustituyentes del alcoxi C_{1-10} sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-10} , y similares),

(xi-h) arilo opcionalmente sustituido (el número de los sustituyentes del arilo sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, carboxi, alcoxi(C_{1-10})-carbonilo, y similares).

(xi-i) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (el número de los sustituyentes del grupo heterocíclico sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, hidroxilo, oxo, alcoxi C_{1-10} , alcoxi(C_{1-10})-carbonilo, alquilsulfonilo C_{1-10} , alcanilo C_{1-8} , alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido (el número de los sustituyentes del alquilo C_{1-10} sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno,

hidroxi, ciano, alcoxi C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido (el número de los sustituyentes del alcoxi C₁₋₁₀ sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, hidroxi y similares), y similares), arilo opcionalmente sustituido (el número de los sustituyentes del arilo sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, y similares), un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (el número de los sustituyentes del grupo heterocíclico sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, y similares), y similares),

(xi-j) -NR³¹R³² (en donde R³¹ y R³² pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alcoxi(C₁₋₁₀)-carbonilo, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, alcanilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido (el número de sustituyentes del alquilo C₁₋₁₀ sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, amino, hidroxi, carboxi, carbamilo, alcanilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido (el número de sustituyentes del alcoxi C₁₋₁₀ sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, hidroxi, y similares), alcoxi(C₁₋₁₀)-carbonilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido (el número de sustituyentes del cicloalquilo sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, hidroxi, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido (el número de sustituyentes del alquilo C₁₋₁₀ sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, hidroxi, y similares), y similares), mono- o di-(alquil C₁₋₁₀)amino, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (el número de sustituyentes del grupo heterocíclico sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, hidroxi, ciano, alcoxi C₁₋₁₀, y similares), arilo opcionalmente sustituido (el número de sustituyentes del arilo sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, hidroxi, ciano, alcoxi C₁₋₁₀, y similares), cicloalquilo opcionalmente sustituido (el número de los sustituyentes del cicloalquilo sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, amino, hidroxi, y similares), arilo opcionalmente sustituido (el número de los sustituyentes del arilo sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, amino, hidroxi, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido (el número de sustituyentes del alquilo C₁₋₁₀ sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, hidroxi, y similares), un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (el número de sustituyentes del grupo heterocíclico sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, hidroxi, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, y similares), y similares), o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (el número de sustituyentes del grupo heterocíclico sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, amino, hidroxi, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido (el número de sustituyentes del alquilo C₁₋₁₀ sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, hidroxi, y similares), un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (el número de sustituyentes del grupo heterocíclico sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, hidroxi, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, y similares), y similares)),

(xi-k) -CONR³³R³⁴ (en donde R³³ y R³⁴ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido (el número de sustituyentes del alquilo C₁₋₁₀ sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, amino, hidroxi, carboxi, carbamilo, alcoxi C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido (el número de sustituyentes del alcoxi C₁₋₁₀ sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, hidroxi, y similares), alcoxi(C₁₋₁₀)-carbonilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido (el número de sustituyentes del cicloalquilo sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, hidroxi, y similares), mono- o di-(alquil C₁₋₁₀)amino, un grupo heterocíclico, y similares), cicloalquilo opcionalmente sustituido (el número de sustituyentes del cicloalquilo sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, amino, hidroxi, y similares), o alcanilo C₁₋₈, o R³³ y R³⁴ se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno,

(xi-l) alquilsulfonilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido (el número de sustituyentes del alquilsulfonilo C₁₋₁₀ sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, hidroxi, ciano, alcoxi inferior, y similares),

(xi-m) tri-(alquil C₁₋₁₀)sililoxi, y similares.

En el (xi) anterior, el halógeno tiene el mismo significado definido en el (i) anterior, los restos alquilo C₁₋₁₀ del alquilo C₁₋₁₀, el alcoxi C₁₋₁₀, el alcoxi(C₁₋₁₀)-carbonilo y el alquilsulfonilo C₁₋₁₀ tienen los mismos significados definidos en el (ii) anterior, el cicloalquilo tiene el mismo significado definido en el (iii) anterior, el alquenilo C₂₋₁₀ tiene el mismo significado definido en el (iv) anterior, el alquinilo C₂₋₁₀ tiene el mismo significado definido en el (v) anterior, el arilo tiene el mismo significado definido en el (vi) anterior, el alcanilo C₁₋₈ tiene el mismo significado definido en el (vii) anterior, el grupo heterocíclico tiene el mismo significado definido en el (viii) anterior, y el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente tiene el mismo significado definido en el (ix) anterior.

El resto C₁₋₁₀ inferior del mono- o di-(alquil C₁₋₁₀)amino tiene el mismo significado definido en el (ii) anterior, y los dos restos alquilo C₁₋₁₀ del di-(alquil C₁₋₁₀)amino pueden ser iguales o diferentes.

El resto alquilo C₁₋₁₀ del tri-(alquil C₁₋₁₀)sililoxi tiene el mismo significado definido en el (ii) anterior, y los tres restos alquilo C₁₋₁₀ del tri-(alquil C₁₋₁₀)sililoxi pueden ser iguales o diferentes.

(xii) Los sustituyentes del arilo sustituido, el grupo heterocíclico sustituido y el grupo heterocíclico sustituido que contiene nitrógeno formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden ser iguales o diferentes, y su número

es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen

(xii-a) halógeno,

(xii-b) hidroxilo,

(xii-c) ciano,

5 (xii-d) formilo,

(xii-e) carboxi,

(xii-f) alcoxi(C₁₋₁₀)-carbonilo,

(xii-g) alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido (el sustituyente del alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido tiene el mismo significado definido en el (xi) anterior),

10 (xii-h) alcoxi C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido (el sustituyente del alcoxi C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido tiene el mismo significado definido en el (xi) anterior),

(xii-i) alcanoilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido (el sustituyente del alcanoilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido tiene el mismo significado definido en el (xi) anterior),

15 (xii-j) alquilsulfonilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido (el sustituyente del alquilsulfonilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido tiene el mismo significado definido en el (xi) anterior),

(xii-k) arilo opcionalmente sustituido (el sustituyente del arilo opcionalmente sustituido tiene el mismo significado definido en el (xi) anterior),

20 (xii-l) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (el número de sustituyentes del grupo heterocíclico sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, nitro, hidroxilo, ciano, carboxi, alcanoilo C₁₋₈, alcoxi(C₁₋₁₀)-carbonilo, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido (el número de sustituyentes del alquilo C₁₋₁₀ sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen hidroxilo, y similares), alcoxi C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido (el número de sustituyentes del alcoxi C₁₋₁₀ sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen hidroxilo, y similares), y similares),

25 (xii-m) NR³⁵R³⁶ (en donde R³⁵ y R³⁶ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido (el sustituyente del alquilo C₁₋₁₀ sustituido tiene el mismo significado definido en el (xi) anterior), alcanoilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido (el sustituyente del alcanoilo C₁₋₈ sustituido tiene el mismo significado definido en el (xi) anterior), o arilo opcionalmente sustituido (el sustituyente del arilo sustituido tiene el mismo significado que el del grupo heterocíclico sustituido en el (xii-l) anterior)),

30 (xii-n) -CONR³⁷R³⁸ (en donde R³⁷ y R³⁸ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido (el sustituyente del alquilo C₁₋₁₀ sustituido tiene el mismo significado definido en el (xi) anterior), o arilo opcionalmente sustituido (el sustituyente del arilo sustituido tiene el mismo significado que el del grupo heterocíclico sustituido en el (xii-l) anterior), o R³⁷ y R³⁸ se combinan juntos con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido (el sustituyente del grupo heterocíclico sustituido que contiene nitrógeno formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente tiene el mismo significado que el del grupo heterocíclico sustituido en el (xii-l) anterior))),

35 (xii-o) cicloalquilo opcionalmente sustituido (el sustituyente del cicloalquilo sustituido tiene el mismo significado definido en el (xi) anterior), y similares.

40 El número de sustituyentes del grupo heterocíclico sustituido y el grupo heterocíclico sustituido que contiene nitrógeno formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen, además de los (xii-a) a (xii-o) anteriores, los siguientes (xii-p), (xii-q), (xii-r), y similares:

(xii-p) oxo,

45 (xii-q) -O(CR³⁹R⁴⁰)_nO- (en donde R³⁹ y R⁴⁰ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, o similares, n representa de 1 a 3, y los dos átomos de oxígeno terminales están unidos al mismo átomo de carbono en el grupo heterocíclico sustituido o el grupo heterocíclico sustituido que contiene nitrógeno formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente),

(xii-r) cicloalquilcarbonilo opcionalmente sustituido (el número de sustituyentes del cicloalquilcarbonilo sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, amino, hidroxilo, y similares),

y similares.

En el (xii) anterior, el halógeno tiene el mismo significado definido en el (i) anterior, los restos alquilo C₁₋₁₀ del alquilo

C₁₋₁₀, el alcoxi C₁₋₁₀, el alcoxi(C₁₋₁₀)-carbonilo y el alquilsulfonilo C₁₋₁₀ tienen los mismos significados definidos en el (ii) anterior, el cicloalquilo tiene el mismo significado definido en el (iii) anterior, el arilo tiene el mismo significado definido en el (vi) anterior, el alcanilo C₁₋₈ tiene el mismo significado definido en el (vii) anterior, el grupo heterocíclico tiene el mismo significado definido en el (viii) anterior, y el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente tiene el mismo significado definido en el (ix) anterior.

(xiii) Los ejemplos del alquilo C₁₋₁₀ sustituido con flúor incluyen alquilo C₁₋₁₀ sustituido con un átomo o átomos de flúor, el número de los cuales es de 1 al número sustituible, y similares. Específicamente, se prefieren trifluorometilo, (1-fluoro-1-metil)etilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, y similares.

(xiv) El número de sustituyentes del alqueno C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, y similares.

(xv) El número de sustituyentes del alquino C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, y similares.

(xvi) El número de sustituyentes del grupo heterocíclico que contiene azufre y que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido es, por ejemplo, de 1 a 3, y los ejemplos de los mismos incluyen halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, carboxilo, y similares.

Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos (I) y (II) incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales de metales, sales de amonio, sales de adición de amina orgánica, sales de adición de aminoácidos, y similares. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como hidroclozuros, sulfatos y fosfatos; sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, trifluoroacetatos, maleatos, fumaratos, tartratos, citratos y lactatos; y similares. Los ejemplos de sales de metales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de magnesio y sales de calcio; sales de aluminio; sales de cinc; y similares. Los ejemplos de las sales de amonio farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, tetrametilamonio, o similares. Los ejemplos de sales de adición de amina orgánica farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de morfolina, piperidina, o similares. Los ejemplos de las sales de adición de aminoácidos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de lisina, glicina, fenilalanina, ácido aspártico, ácido glutámico, o similares.

Después de uno o más tipos seleccionados de compuesto (I) usados en la presente invención, el compuesto (II) de la presente invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables, (1) se añaden a células y similares en un sistema in vitro, o (2) se administran a un cuerpo vivo tal como mamíferos y similares, se observa la inhibición de la producción de quinurenina en comparación con el control en el que no se ha administrado el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable. Es decir, los compuestos (I) y (II) y sus sales farmacéuticamente aceptables, tienen un efecto inhibitorio de la producción de quinurenina, y por lo tanto tienen un efecto inhibitorio en el aumento de la concentración de quinurenina. Los compuestos (I), (II) y sus sales farmacéuticamente aceptables, tienen un excelente efecto inhibitorio de la producción de quinurenina, y por lo tanto, son útiles para prevenir o tratar, por ejemplo, una enfermedad en la que está implicada la IDO y/o quinurenina. Los compuestos (I), (II) y sus sales farmacéuticamente aceptables preferiblemente son adecuadas en particular como un principio activo para usar como un agente de prevención o terapéutico para una enfermedad en la que está implicada la producción de quinurenina, por ejemplo, una enfermedad en la que el nivel local o sistémico de quinurenina es mayor, y como un principio activo de un inhibidor de la producción de quinurenina.

"Tratamiento" se refiere a aliviar o curar una afección o una enfermedad y/o los síntomas que la acompañan, o a aliviar la misma. "Prevención" se refiere a retrasar o prevenir el desarrollo de una afección o una enfermedad y los síntomas que la acompañan, o a reducir el riesgo del sujeto a desarrollar una afección o una enfermedad.

Las enfermedades en las que está implicada la producción de IDO y/o quinurenina incluyen cáncer (tumor), enfermedades inmunitarias, enfermedades neurodegenerativas e infecciones.

Los ejemplos del cáncer incluyen cáncer derivado de tumor hematopoyético, mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer hepático, cáncer del tracto biliar, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, osteosarcoma, melanoma, cáncer derivado de tumor cerebral, y similares. Los compuestos (I) y (II) y sus sales farmacéuticamente aceptables preferiblemente son adecuadas para prevenir o tratar el cáncer, en particular el cáncer gástrico, cáncer de mama, o similares.

Los ejemplos de la enfermedad neurodegenerativa incluyen demencia por SIDA, enfermedad de Alzheimer, depresión y similares.

Los ejemplos de la infección incluyen infección vírica, infección bacteriana, infección fúngica, infección por clamidias, infección por rickettsia, y similares.

Los ejemplos de la enfermedad inmunitaria (enfermedad inmunitaria) incluyen síndrome de inmunodeficiencia

adquirida (SIDA), asma bronquial, alergia al polen, rinitis alérgica, dermatitis atópica, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de injerto contra huésped, y similares.

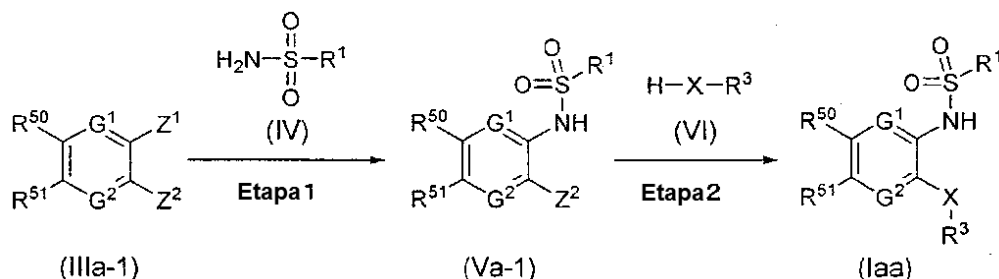
Los compuestos (I) y (II) y sus sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente son adecuados para usar para prevenir o tratar el cáncer (tumor).

En lo sucesivo se describirán los métodos de producción de los compuestos (I) y (II).

En los métodos de producción descritos a continuación, en el caso en el que un grupo definido cambia en las condiciones de los métodos de producción o no es adecuado para llevar a cabo los métodos de producción, se puede producir un compuesto deseado usando un método usado normalmente en química orgánica sintética, tales como los métodos para introducir y eliminar un grupo protector (por ejemplo, el método descrito en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons Inc. (1999), o similares). El orden de las etapas de reacción, tal como la introducción de un sustituyente, se puede cambiar cuando sea necesario.

Los compuestos (I) o (II) se pueden producir, por ejemplo, de acuerdo con los siguientes métodos de producción 1 a 5.

15 Método de producción 1



(En la fórmula, R^1 , R^3 , R^{50} , R^{51} , G^1 , G^2 y X tienen los mismos significados definidos antes, respectivamente, y Z^1 y Z^2 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un grupo lábil, tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, y trifluorometanosulfonilo.)

20 Etapa 1

El compuesto (Va-1) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (IIIa-1), en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte para la reacción, con el compuesto (IV) del cual la cantidad es de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente 1 equivalente, en presencia de una base adecuada, de la cual la cantidad es de 1 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, a una temperatura entre -10°C y 200°C , preferiblemente entre 30°C y 180°C , durante de 5 min a 72 h.

Los ejemplos del disolvente inerte para la reacción incluyen tetrahidrofurano (THF), dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidona (NMP), piridina, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetonitrilo, y similares. Estos disolventes se pueden usar solos o como una mezcla de los mismos. En particular, se prefiere DMSO o DMF.

Los ejemplos de la base adecuada incluyen hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro sódico e hidruro potásico; alcóxidos de metales tales como metóxido sódico, etóxido sódico y terc-butoxido potásico; bases organometálicas, tales como n-butil-litio, sec-butil-litio y terc-butil-litio; amidas metálicas, tales como diisopropilamida de litio (LDA) y hexametildisilazano de litio (LiHMDS); sales de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico y carbonato potásico; bases orgánicas, tales como piridina, trietilamina, diisopropilammina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) y N-metilmorfolina; bases sólidas tales como AMBERLYST A-21 (fabricada por Rohm and Haas Company), AG1-X8 (fabricada por Bio-Rad Laboratories, Inc.), polivinilpiridina, morfolinometilpoliestireno; y similares. En particular, se prefieren hidruros de metales alcalinos o sales de metales alcalinos. En particular, es más preferido el hidruro sódico o carbonato potásico.

El compuesto (IIIa-1) se puede obtener, por ejemplo, como un producto comercial, o de acuerdo con métodos conocidos (por ejemplo, el método descrito en el documento WO2003/059893).

El compuesto (IV) se puede obtener, por ejemplo, como un producto comercial.

Etapa 2

El compuesto (Iaa) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (Va-1), en ausencia de un disolvente o en

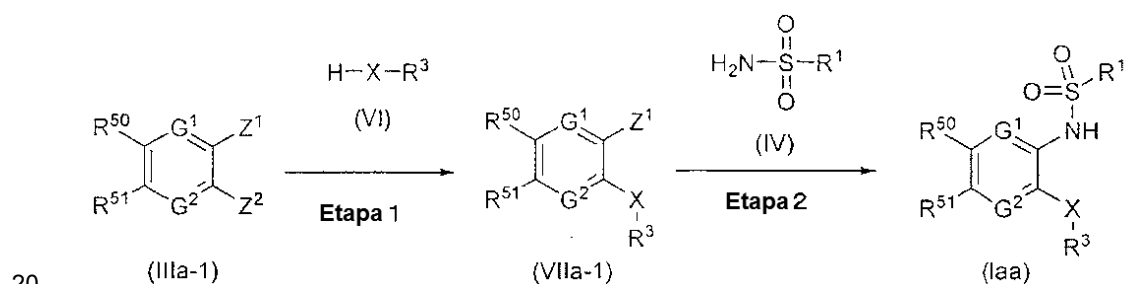
un disolvente inerte para la reacción, en presencia de una base adecuada de la cual la cantidad es de 1 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes, con el compuesto (VI) del cual la cantidad es de 1 a 20 equivalentes, preferiblemente de 1 a 4 equivalentes, a una temperatura entre -20°C y 200°C, preferiblemente entre temperatura ambiente y 80°C, durante 5 min a 72 h.

- 5 Los ejemplos del disolvente inerte para la reacción incluyen THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, DMF, DMA, NMP, piridina, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetonitrilo, y similares. Estos disolventes se pueden usar solos o como una mezcla de los mismos. En particular, se prefiere THF o DMF.

- Los ejemplos de la base adecuada incluyen hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro sódico e hidruro potásico; alcóxidos de metales tales como metóxido sódico, etóxido sódico y terc-butoxido potásico; bases organometálicas, tales como n-butil-litio, sec-butil-litio y terc-butil-litio; amidas metálicas, tales como LDA y LiHMDS; sales de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico y carbonato potásico; bases orgánicas, tales como piridina, trietilamina, diisopropilamina, DBU, DBN, DMAP y N-metilmorfolina; bases sólidas tales como AMBERLYST A-21 (fabricada por Rohm and Haas Company), AG1-X8 (fabricada por Bio-Rad Laboratories, Inc.), polivinilpiridina, morfolinometilpoliestireno; y similares. En particular, se prefieren hidruros de metales alcalinos o alcóxidos de metales. En particular, es más preferido el hidruro sódico o terc-butoxido potásico.

El compuesto (VI) se puede obtener de acuerdo con procedimientos conocidos (*Journal of the American Chemical Society*, vol. 111, p. 393 (1989)), o como un producto comercial.

Método de producción 2



(En la fórmula, R^1 , R^3 , R^{50} , R^{51} , Z^1 , Z^2 , G^1 , G^2 y X tienen los mismos significados definidos antes, respectivamente.)

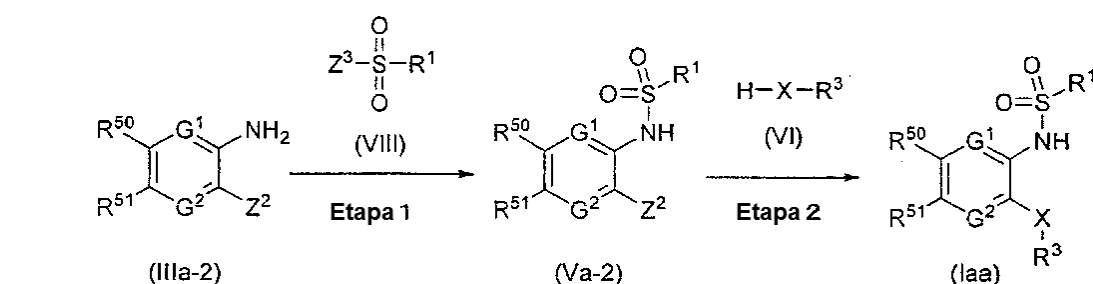
Etapa 1

El compuesto (VIIa-1) se puede producir a partir del compuesto (IIIa-1) de una forma similar a la etapa 2 del método de producción 1.

25 Etapa 2

El compuesto (Iaa) se puede producir a partir del compuesto (VIIa-1) de una forma similar a la etapa 1 del método de producción 1.

Método de producción 3



- (En la fórmula, R^1 , R^3 , R^{50} , R^{51} , Z^2 , G^1 , G^2 y X tienen los mismos significados definidos antes, respectivamente, y Z^3 representa un grupo lábil, tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, y trifluorometanosulfonilo.)

Etapa 1

- 35 El compuesto (Va-2) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (IIIa-2), en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte para la reacción, con el compuesto (VIII) del cual la cantidad es de 1 a 10 equivalentes,

preferiblemente 1 equivalente, en presencia de una base adecuada de la cual la cantidad es de 1 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, a una temperatura entre -10°C y 200°C, preferiblemente entre 30°C y 180°C, durante 5 min a 72 h.

Los ejemplos del disolvente inerte para la reacción incluyen THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, DMF, DMA, NMP, piridina, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetonitrilo, y similares. Estos disolventes se pueden usar solos o como una mezcla de los mismos. En particular, se prefiere DMSO o DMF.

Los ejemplos de la base adecuada incluyen hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro sódico e hidruro potásico; alcóxidos de metales tales como metóxido sódico, etóxido sódico y terc-butoxido potásico; bases organometálicas, tales como n-butil-litio, sec-butil-litio y terc-butil-litio; amidas metálicas, tales como LDA y LiHMDS; sales de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico y carbonato potásico; bases orgánicas, tales como piridina, trietilamina, diisopropilamina, DBU, DBN, DMAP y N-metilmorfolina; bases sólidas tales como AMBERLYST A-21 (fabricada por Rohm and Haas Company), AG1-X8 (fabricada por Bio-Rad Laboratories, Inc.), polivinilpiridina, morfolinometilpoliestireno; y similares. En particular, se prefieren hidruros de metales alcalinos. En particular, es más preferido el hidruro sódico.

El compuesto (IIIa-2) se puede obtener, por ejemplo, como un producto comercial, o de acuerdo con métodos conocidos (por ejemplo el método descrito en el documento US3898216),

El compuesto (VIII) se puede obtener, por ejemplo, como un producto comercial.

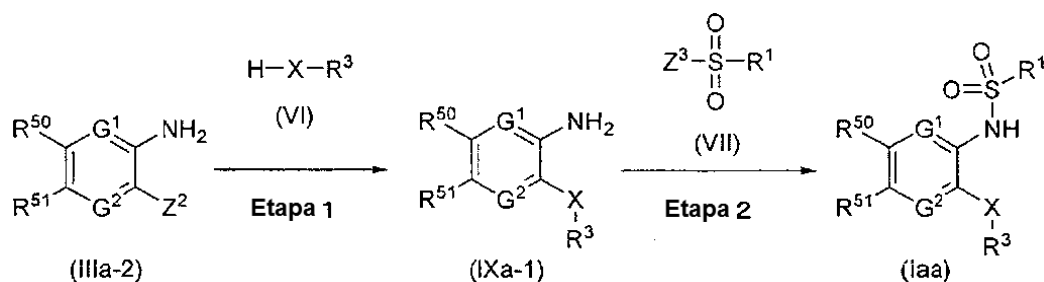
Etapa 2

El compuesto (Iaa) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (Va-2), en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte para la reacción, en presencia de una base adecuada de la cual la cantidad es de 1 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes, con el compuesto (VI) del cual la cantidad es de 1 a 20 equivalentes, preferiblemente de 1 a 4 equivalentes, a una temperatura entre -20°C y 200°C, preferiblemente entre temperatura ambiente y 80°C, durante 5 min a 72 h.

Los ejemplos del disolvente inerte para la reacción incluyen THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, DMF, DMA, NMP, piridina, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetonitrilo, y similares. Estos disolventes se pueden usar solos o como una mezcla de los mismos. En particular, se prefiere THF o DMF.

Los ejemplos de la base adecuada incluyen hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro sódico e hidruro potásico; alcóxidos de metales tales como metóxido sódico, etóxido sódico y terc-butoxido potásico; bases organometálicas, tales como n-butil-litio, sec-butil-litio y terc-butil-litio; amidas metálicas, tales como LDA y LiHMDS; sales de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico y carbonato potásico; bases orgánicas, tales como piridina, trietilamina, diisopropilamina, DBU, DBN, DMAP y N-metilmorfolina; bases sólidas tales como AMBERLYST A-21 (fabricada por Rohm and Haas Company), AG1-X8 (fabricada por Bio-Rad Laboratories, Inc.), polivinilpiridina, morfolinometilpoliestireno; y similares. En particular, se prefieren hidruros de metales alcalinos o alcóxidos de metales. En particular, es más preferido el hidruro sódico o terc-butoxido potásico.

Método de producción 4



(En la fórmula, R¹, R³, R⁵⁰, R⁵¹, Z², Z³, G¹, G² y X tienen los mismos significados definidos antes, respectivamente.)

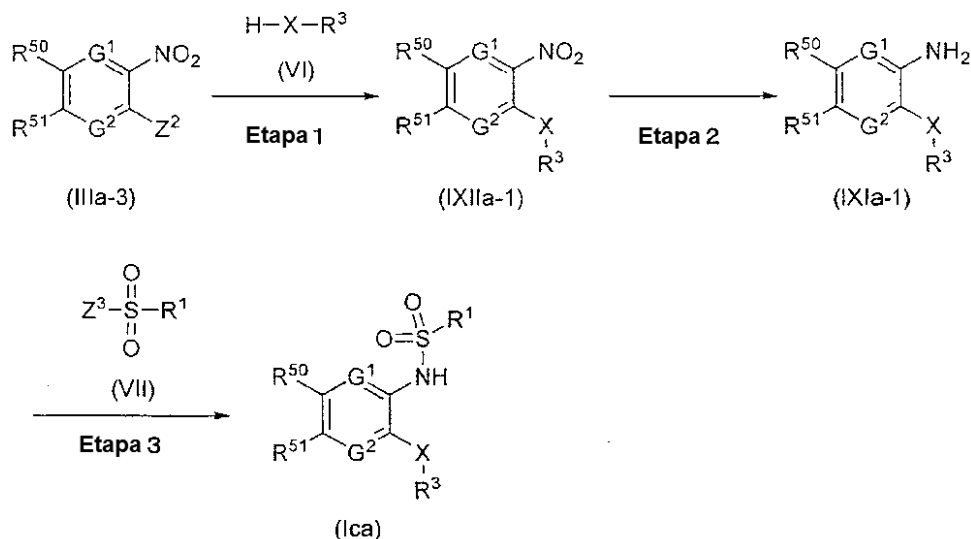
Etapa 1

El compuesto (IXa-1) se puede producir a partir del compuesto (IIIa-2) de una forma similar a la etapa 2 del método de producción 3.

Etapa 2

El compuesto (Iaa) se puede producir a partir del compuesto (IXa-2) de una forma similar a la etapa 1 del método de producción 3.

Método de producción 5



(En la fórmula, R^1 , R^3 , R^{50} , R^{51} , Z^2 , Z^3 , G^1 , G^2 y X tienen los mismos significados definidos antes, respectivamente.)

Etapa 1

- 5 El compuesto (IXIIa-1) se puede producir a partir del compuesto (IIIa-3) de una forma similar a la etapa 2 del método de producción 3.

Etapa 2

- 10 El compuesto (IXIa-1) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (IXIIa-1), por ejemplo en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte para la reacción, con un agente de reducción del cual la cantidad es de 10 a 100% en peso con respecto al peso del compuesto (IXIIa-1), a una temperatura entre -20°C y 200°C , preferiblemente entre temperatura ambiente y 80°C , durante de 5 min a 72 h.

- 15 Los ejemplos de disolvente inerte para la reacción incluyen agua, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico, metanol, etanol, propanol, THF, dioxano, éter, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, DMF, DMA, NMP, piridina, y similares. Estos disolventes se pueden usar solos o como una mezcla de los mismos. En particular, se prefiere agua, ácido acético o una combinación de los mismos.

Los ejemplos del agente de reducción incluyen hierro (0), estaño (0), dicloruro de estaño (II), dicloruro de estaño (II) dihidrato, cinc, hidrosulfito sódico, y similares. En particular, se prefiere el hierro (0).

Etapa 1

- 20 El compuesto (Ica) se puede producir a partir del compuesto (IXIa-1) de una forma similar a la etapa 1 del método de producción 3.

- 25 Los compuestos (I) y (II) en los que R^2 es alquilo inferior opcionalmente sustituido se pueden producir haciendo reaccionar el compuesto (Iaa) o (Ica), por ejemplo en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte para la reacción, con un agente alquilante adecuado del cual la cantidad es de 1 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes, a una temperatura entre -20°C y 200°C , preferiblemente entre temperatura ambiente y 80°C , durante de 5 min a 72 h.

Los ejemplos del agente alquilante incluyen trimetilsilildiazometano, $\text{R}^{100}\text{-Z}^4$ (en el que R^{100} representa alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, y Z^4 representa un grupo lábil tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, y trifluorometanosulfonilo), y similares. Los ejemplos preferidos de los mismos incluyen trimetilsilildiazometano.

- 30 Los ejemplos de disolvente inerte para la reacción incluyen metanol, etanol, acetonitrilo, THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, DMF, DMA, NMP, piridina, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo y similares. Estos disolventes se pueden usar solos o como una mezcla de los mismos. En particular, se prefiere metanol o acetonitrilo.

- 35 Cuando se lleva a cabo esta reacción, se pueden añadir de 1 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes de una base adecuada.

- Los ejemplos de la base adecuada incluyen hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro sódico e hidruro potásico; alcóxidos de metales, tales como metóxido sódico, etóxido sódico y terc-butóxido potásico; sales de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; bases orgánicas, tales como piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, DBN, DMAP y N-metilmorfolina; bases sólidas, tales como AMBERLYST A-21 (fabricada por Rohm and Haas Company), AG1-X8 (fabricada por Bio-Rad Laboratories, Inc.), polivinilpiridina, morfolinometilpoliestireno; y similares.
- El aislamiento y purificación de los productos de los respectivos métodos de producción descritos antes, se puede realizar mediante una combinación adecuada de métodos usados en general en síntesis orgánica, por ejemplo, filtración, extracción, lavado, secado, concentración, cristalización, diferentes tipos de cromatografía y similares. Los productos intermedios se pueden someter a la posterior reacción sin ninguna purificación particular.
- Algunos de los compuestos (I) y (II) existen como isómeros tales como estereoisómeros, regioisómeros, isómeros geométricos e isómeros ópticos. También se usan todos los posibles isómeros y mezclas que contienen los isómeros en cualquier relación y están incluidos en la presente invención.
- Una sal de los compuestos (I) y (II) se puede obtener como sigue. Cuando los compuestos (I) y (II) se obtienen en forma de una sal, la sal se puede simplemente purificar como está. Cuando los compuestos (I) y (II) se obtienen en una forma libre, el compuesto se puede disolver o suspender en un disolvente adecuado, y después se puede añadir al mismo un ácido, una base, o similar, para la formación de la sal.
- Los compuestos (I) y (II) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir en forma de aductos con agua o cualquiera de diferentes disolventes en algunos casos, y estos aductos también están incluidos en la presente invención.
- Los ejemplos específicos de los compuestos usados de acuerdo con la presente invención se muestran en las tablas 1 a 6. Sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita a estos compuestos. Los compuestos mostrados en las tablas 2 a 6 a continuación, son los producidos en los respectivos ejemplos descritos más adelante.
- En las siguientes tablas, Me, MeO, EtO y Et representan metilo, metoxi, etoxi y etilo, respectivamente.

Tabla 1

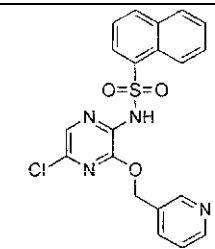
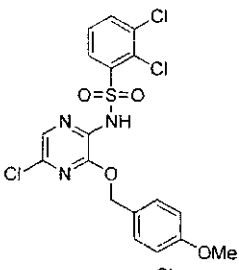
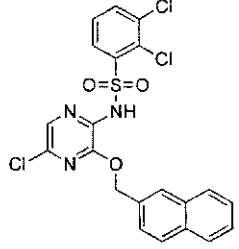
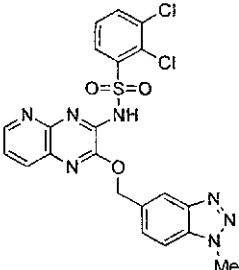
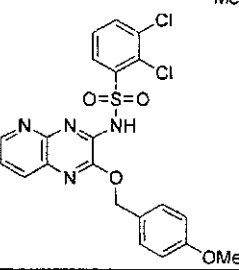
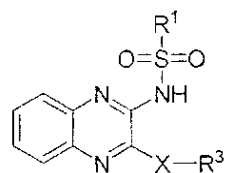
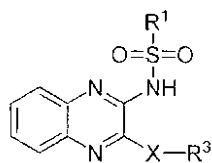
Compuesto nº	Estructura	Datos de análisis instrumental (MS m/z)
1		427 [M+H] ⁺
2		474 [M+H] ⁺
3		494 [M+H] ⁺
4		516 [M+H] ⁺
5		491 [M+H] ⁺

Tabla 2



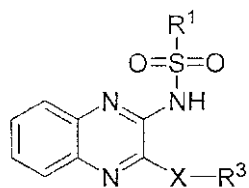
Ejemplo nº	Compuesto nº	R¹	X-R³
1	6		
2	7		
3	8		
4	9		
5	10		
6	11		
7	12		
8	13		
9	14		
10	15		
11	16		
12	17		
13	18		

Tabla 2 (continuación)



Ejemplo nº	Compuesto nº	R¹	X-R³
14	19		
15	20		
16	21		
17	22		
18	23		
19	24		
20	25		
21	26		
22	27		
23	28		
24	29		
25	30		
26	31		

Tabla 2 (continuación)



Ejemplo nº	Compuesto nº	R ¹	X-R ³
27	32		
28	33		
29	34		
30	35		
31	36		
32	37		
33	38		
34	39		
35	40		
36	41		

Tabla 2 (continuación)

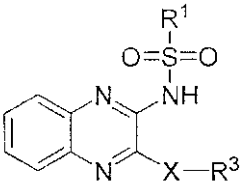
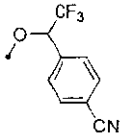
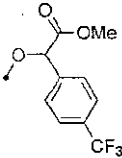
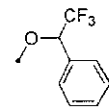
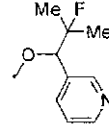
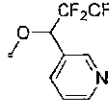
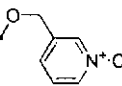
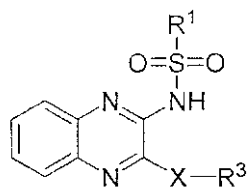
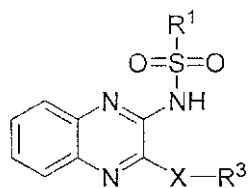
			
Ejemplo nº	Compuesto nº	R ¹	X-R ³
37	42		
38	43		
39	44		
40	45		
41	46		
42	47		

Tabla 2 (continuación)



Ejemplo nº	Compuesto nº	R ¹	X-R ³
43	48		
44	49		
45	50		
46	51		
47	52		
48	53		
49	54		
50	55		
51	56		

Tabla 2 (continuación)



Ejemplo nº	Compuesto nº	R ¹	X-R ³
52	57		
53	58		
54	59		
55	60		
56	61		
57	62		
58	63		
59	64		
60	65		
61	66		

Tabla 2 (continuación)

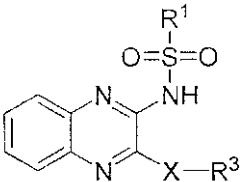
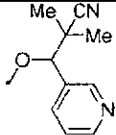
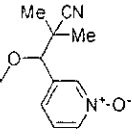
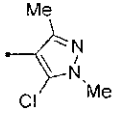
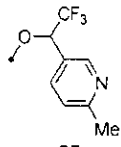
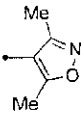
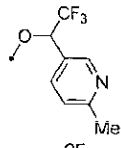
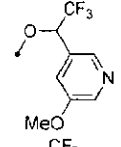
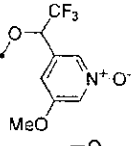
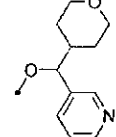
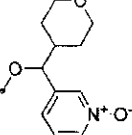
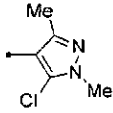
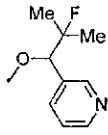
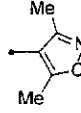
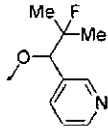
			
Ejemplo nº	Compuesto nº	R ¹	X-R ³
62	67		
63	68		
64	69		
65	70		
66	71		
67	72		
68	73		
69	74		
70	75		
71	76		

Tabla 2 (continuación)

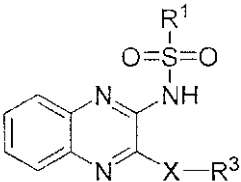
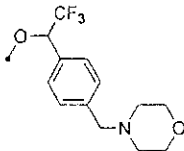
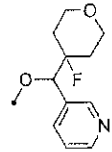
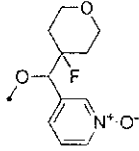
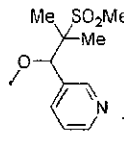
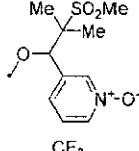
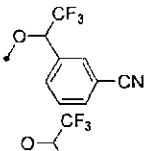
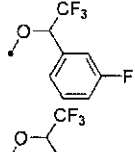
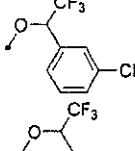
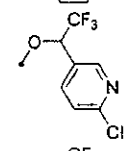
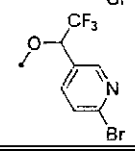
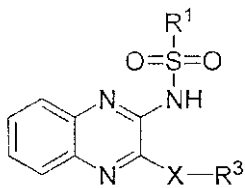
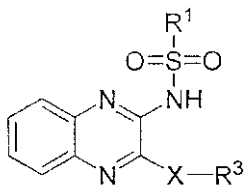
				
Ejemplo nº	Compuesto nº	R ¹	X-R ³	
72	77			
73	78			
74	79			
75	80			
76	81			
77	82			
78	83			
79	84			
80	85			
81	86			

Tabla 2 (continuación)



Ejemplo nº	Compuesto nº	R ¹	X-R ³
82	87		
83	88		
84	89		
85	90		
86	91		
87	92		
88	93		
89	94		
90	95		
91	96		

Tabla 2 (continuación)



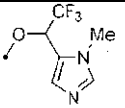
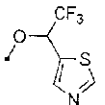
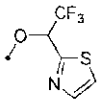
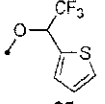
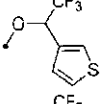
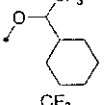
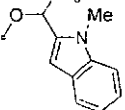
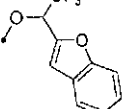
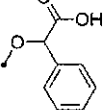
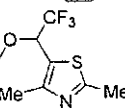
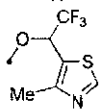
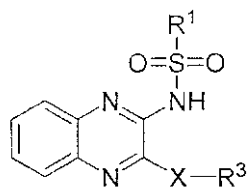
Ejemplo nº	Compuesto nº	R ¹	X-R ³
92	97		
93	98		
94	99		
95	100		
96	101		
97	102		
98	103		
99	104		
100	105		
101	106		
102	107		

Tabla 2 (continuación)



Ejemplo nº	Compuesto nº	R¹	X-R³
103	108		
104	109		
105	110		
106	111		
107	112		
108	113		
109	114		
110	115		
111	116		
112	117		
113	118		
114	119		

Tabla 2 (continuación)

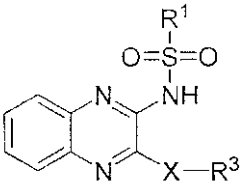
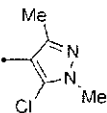
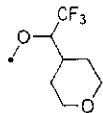
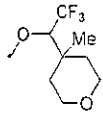
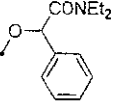
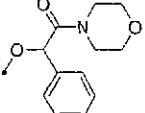
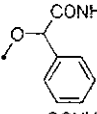
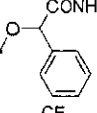
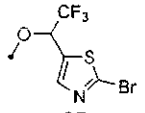
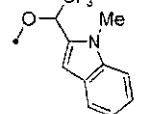
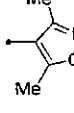
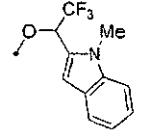
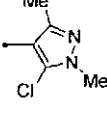
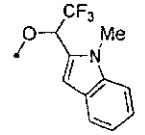
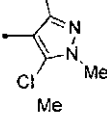
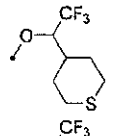
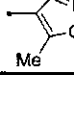
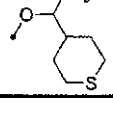
			
Ejemplo nº	Compuesto nº	R ¹	X-R ³
115	120		
116	121		
117	122		
118	123		
119	124		
120	125		
121	126		
122	127		
123	128		
124	129		
125	130		
126	131		

Tabla 2 (continuación)

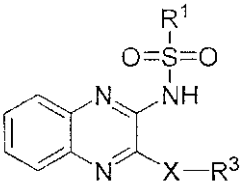
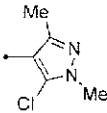
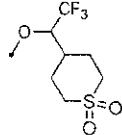
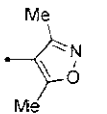
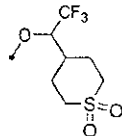
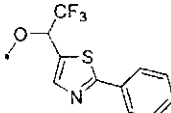
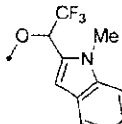
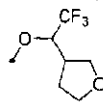
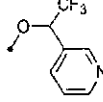
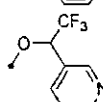
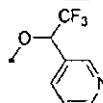
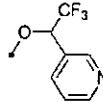
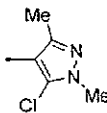
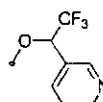
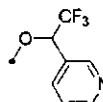
			
Ejemplo nº	Compuesto nº	R ¹	X-R ³
127	132		
128	133		
129	134		
130	135		
131	136		
132	137		
133	138		
134	139		
135	140		
136	141		
137	142		

Tabla 2 (continuación)

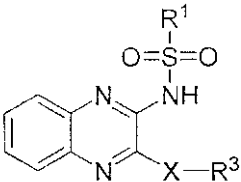
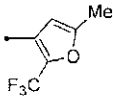
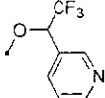
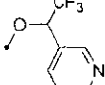
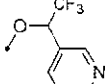
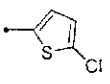
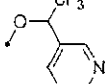
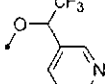
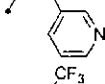
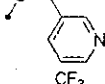
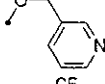
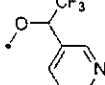
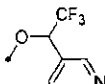
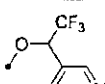
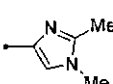
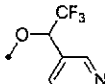
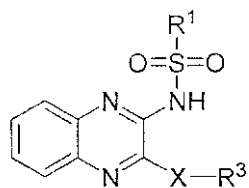
			
Ejemplo nº	Compuesto nº	R ¹	X-R ³
138	143		
139	144		
140	145		
141	146		
142	147		
143	148		
144	149		
145	150		
146	151		
147	152		
148	153		
149	154		

Tabla 2 (continuación)

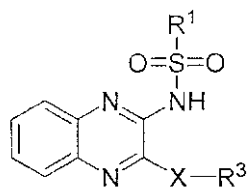


Ejemplo nº	Compuesto nº	R ¹	X-R ³
150	155		
151	156		
152	157		
153	158		
154	159		
155	160		
156	161		
157	162		
158	163		
159	164		
160	165		
161	166		
162	167		

Tabla 2 (continuación)

Ejemplo nº	Compuesto nº	R ¹	X-R ³
163	168		
164	169		
165	170		
166	171		
167	172		
168	173		
169	174		
170	175		
171	176		
172	177		
173	178		
174	179		
175	180		

Tabla 2 (continuación)



Ejemplo nº	Compuesto nº	R¹	X-R³
176	181		
177	182		
178	183		
179	184		
180	185		
181	186		
182	187		
183	188		
184	189		
185	190		
186	191		
187	192		

Tabla 2 (continuación)

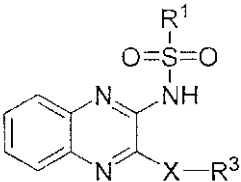
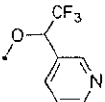
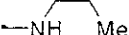
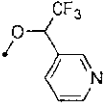
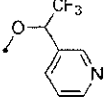
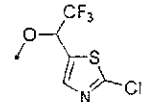
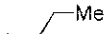
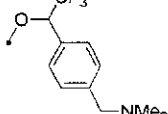
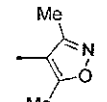
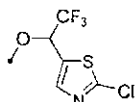
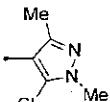
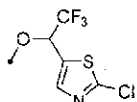
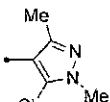
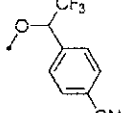
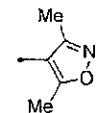
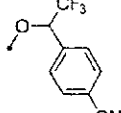
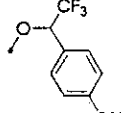
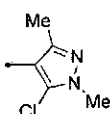
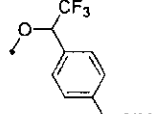
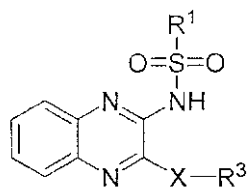
				
Ejemplo nº	Compuesto nº	R ¹	X-R ³	
188	193			
189	194			
190	195			
191	196			
192	197			
193	198			
194	199			
195	200			
196	201			
197	202			
198	203			

Tabla 2 (continuación)

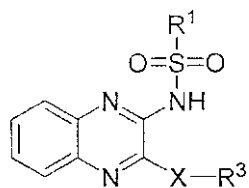
Ejemplo nº	Compuesto nº	R ¹	X-R ³
199	204		
200	205		
201	206		
202	207		
203	208		
204	209		
205	210		
206	211		
207	212		
208	213		
209	214		

Tabla 2 (continuación)



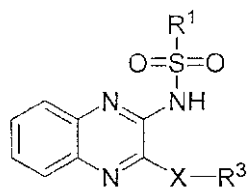
Ejemplo nº	Compuesto nº	R ¹	X-R ³
210	215		
211	216		
212	217		
213	218		
214	219		
215	220		
216	221		
217	222		
218	223		
219	224		
220	225		
221	226		
222	227		

Tabla 2 (continuación)



Ejemplo nº	Compuesto nº	R ¹	X-R ³
223	228		
224	229		
225	230		
226	231		
227	232		
228	233		
229	234		
230	235		
231	236		
232	237		
233	238		
234	239		
235	240		
236	241		

Tabla 2 (continuación)



Ejemplo nº	Compuesto nº	R ¹	X-R ³
237	242		
238	243		
239	244		
240	245		
241	246		
242	247		
243	248		
244	249		
245	250		
246	251		

Tabla 3

Ejemplo nº	Compuesto nº	R ¹	X-R ³
247	252		
248	253		

Tabla 4

Ejemplo n°	Compuesto n°	Estructura
249	254	
250	255	
251	256	
252	257	
253	258	
254	259	

Tabla 4 (continuación)

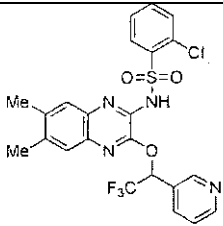
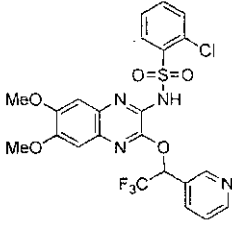
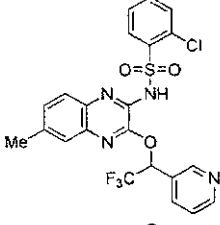
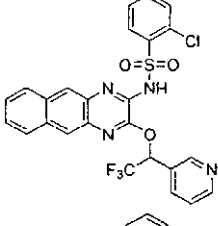
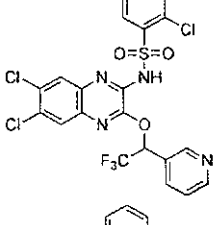
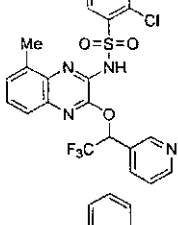
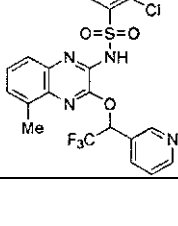
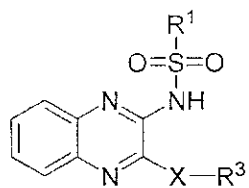
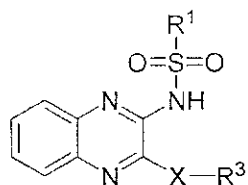
Ejemplo nº	Compuesto nº	Estructura
255	260	
256	261	
257	262	
258	263	
259	264	
260	265	
261	266	

Tabla 5



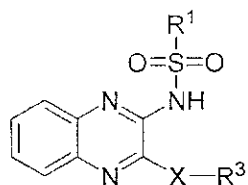
Ejemplo nº	Compuesto nº	R ¹	X-R ³
262	267		
263	268		
264	269		
264	270		
265	271		

Tabla 5 (continuación)



Ejemplo n°	Compuesto n°	R¹	X-R³
266	272		
267	273		
268	274		
269	275		
270	276		
271	277		
272	278		
273	279		
274	280		

Tabla 5 (continuación)



Ejemplo nº	Compuesto nº	R ¹	X-R ³
275	281		
276	282		
277	283		
278	284		
279	285		
280	286		
281	287		
282	288		
283	289		
284	290		

Tabla 5 (continuación)

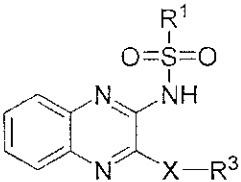
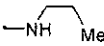
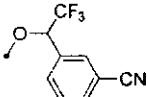
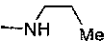
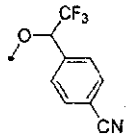
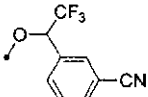
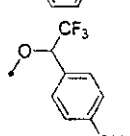
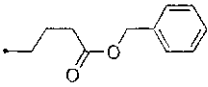
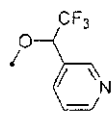
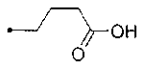
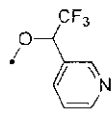
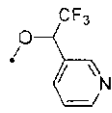
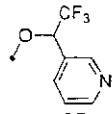
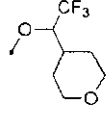
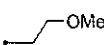
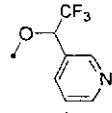
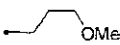
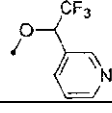
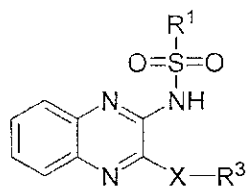
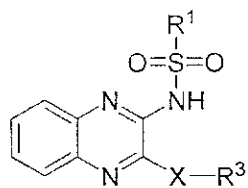
			
Ejemplo n°	Compuesto n°	R ¹	X-R ³
285	291		
286	292		
287	293		
288	294		
289	295		
290	296		
291	297		
292	298		
293	299		
294	300		
295	301		

Tabla 5 (continuación)



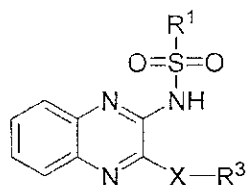
Ejemplo nº	Compuesto nº	R ¹	X-R ³
296	302		
297	303		
298	304		
299	305		
300	306		
301	307		
302	308		
303	309		
304	310		
305	311		
306	312		

Tabla 5 (continuación)



Ejemplo nº	Compuesto nº	R ¹	X-R ³
307	313		
308	314		
309	315		
310	316		
311	317		
312	318		
313	319		
314	320		
315	321		
316	322		
317	323		
318	324		

Tabla 5 (continuación)



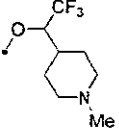
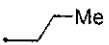
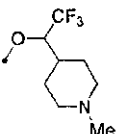
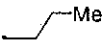
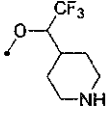
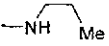
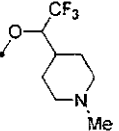
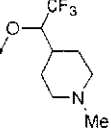
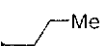
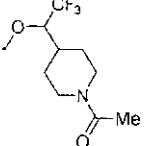
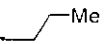
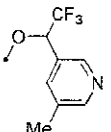
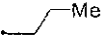
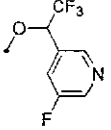
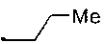
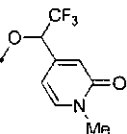
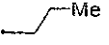
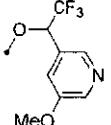
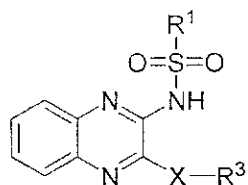
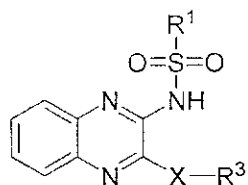
Ejemplo nº	Compuesto nº	R ¹	X-R ³
319	325		
320	326		
321	327		
322	328		
323	329		
324	330		
325	331		
326	332		
327	333		
328	334		

Tabla 5 (continuación)



Ejemplo nº	Compuesto nº	R ¹	X-R ³
329	335		
330	336		
331	337		
332	338		
333	339		
334	340		
335	341		
336	342		
337	343		
338	344		

Tabla 5 (continuación)

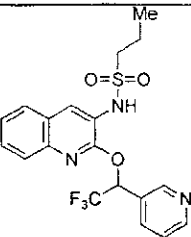
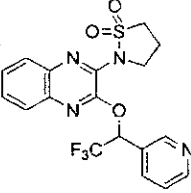
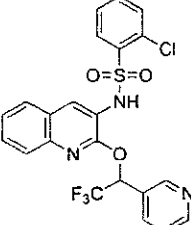
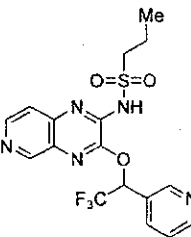
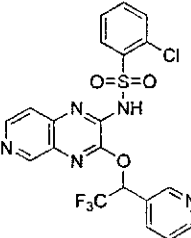


Ejemplo nº	Compuesto nº	R¹	X-R³
339	345		
340	346		
340	347		
341	348		
342	349		
343	350		
344	351		
345	352		
346	353		
347	354		
348	355		

Tabla 5 (continuación)

Ejemplo nº	Compuesto nº	R¹	X-R³
349	356		
350	357		

Tabla 6

Ejemplo nº	Compuesto nº	Estructura
351	358	
352	359	
353	360	
354	361	
355	362	

A continuación, se describirán los efectos farmacológicos de algunos de los compuestos (I) y (II) con referencia a los ejemplos de ensayo.

5 Ejemplo de ensayo 1: Actividad inhibidora en la producción de quinurenina

Este ensayo se llevó a cabo de acuerdo con un método modificado del método descrito en the *Journal of Biological Chemistry* (*J. Biol. Chem.*), vol. 263, pp. 2041-2048 (1988). Se llevó a cabo el cultivo de KATO-III derivadas de células de cáncer gástrico humano, usando RPMI 1640 (GIBCO, 11875) complementado con FBS al 10% en vol (GIBCO, 10091-148, lot. 665285). Se diluyó 1 µl de una disolución en DMSO de la sustancia de ensayo con 199 µl del medio de cultivo, y la disolución diluida se añadió a pocillos de una placa de 384 pocillos (10 µl/pocillo). Después se añadió IFN-γ (Sigma, I-3265) al medio de cultivo de modo que la concentración de IFN-γ era 31,25 ng/ml, y las células KATO-III se suspendieron hasta 50.000 células/ml en el medio de cultivo. Se añadieron 40 µl de suspensión a cada pocillo (2.000 células/pocillo), y el cultivo de las células KATO-II se llevó a cabo a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5% durante 96 horas. La concentración final de DMSO estaba limitada a 0,1% en vol o menos, de modo que el propio DMSO no pudiera afectar a la concentración de quinurenina medida por este ensayo. Después del cultivo, se añadieron 10 µl de una disolución acuosa de ácido tricloroacético al 30% en p/v a cada pocillo, y se llevó a cabo la incubación a 65°C durante 30 min. La placa se centrifugó a 2.500xg durante 5 min, y después se transfirieron 15 µl del líquido sobrenadante en cada pocillo a otra placa de 384 pocillos. A cada uno de los líquidos sobrenadantes transferidos, se añadieron 15 µl de una disolución de p-dimetilaminobenzaldehído al 2% en p/v en ácido acético, se

llevó a cabo la incubación a 65°C durante 20 min, y después se midió la absorbancia a 480 nm.

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = \frac{(\text{Control} - \text{Muestra})}{(\text{Control} - \text{Blanco})} \times 100$$

Muestra: el valor de absorbancia del pocillo al que se añadió una disolución de DMSO que contenía la sustancia de ensayo y en el que las células se trataron con IFN-γ.

5 Blanco: el valor de la absorbancia del pocillo al que se añadió solo DMSO, no la sustancia de ensayo, y en el que las células se trataron con IFN-γ.

Control: el valor de la absorbancia del pocillo al que se añadió solo DMSO, no la sustancia de ensayo, y en el que las células no se trataron con IFN-γ.

10 Se midieron las tasas de inhibición a diferentes concentraciones de cada sustancia de ensayo, y se calculó el valor de CI₅₀ como una concentración que da una tasa de inhibición de 50%. Los resultados mostraron que los valores de CI₅₀ de los compuestos 10, 11, 15, 16, 18, 20 a 24, 27 a 29, 31, 34 a 37, 39 a 49, 51 a 60, 62 a 80, 82 a 90, 92 a 94, 96 a 104, 106 a 113, 115 a 121, 126 a 144, 146, 147, 150 a 153, 155 a 159, 161 a 165, 167 a 208, 210, 211, 213 a 217, 224, 226, 230, 237, 242, 243, 245, 246, 253, 262 a 271, 272, 274 a 276, 278 a 286, 288, 290 a 295, 297 a 312, 314 a 319, 321 a 325, 330 a 342, 344, 347 a 351 y 353 a 357, eran menos de 1 μmol/l, y que los valores de CI₅₀ de los compuestos 2, 3, 5, 6, 13, 26, 30, 32, 91, 125, 148, 221, 231, 232, 239, 247, 250, 251, 260, 273, 277, 287, 289, 313, 326, 328, 343, 345, 346, 352, 358, 360 y 362 eran de 1 a 10 μmol/l.

Es decir, está claro que el compuesto (I) de la presente invención tiene una actividad inhibidora en la producción de quinurenina.

20 En este ensayo, la expresión de IDO en las células KATO-III es inducida por el tratamiento con IFN-γ y después se cuantifica la quinurenina en el medio de cultivo. Se sabe que la concentración de quinurenina en el medio de cultivo aumenta en proporción a la actividad enzimática de la IDO intracelular (por ejemplo, *the Journal of Biological Chemistry (J. Biol. Chem.)*, vol. 263, pp. 2041-2048 (1988)). Los compuestos de la presente invención mostraron un efecto inhibidor en la producción de quinurenina. Se sabe que la producción de quinurenina es inhibida por inhibidores de IDO (por ejemplo, *the Journal of Clinical Investigation (J. Clin. Invest.)*, vol. 117, No. 5, pp. 1147-1154 (1988)), y por lo tanto, se espera que el compuesto (I) tenga también efecto inhibidor en la IDO.

30 Se sabe que los compuestos que tienen un efecto inhibidor en la producción de quinurenina y/o en la IDO son útiles como un agente antitumoral, un agente anti-SIDA, un agente anti-demencia por SIDA, un agente anti-enfermedad de Alzheimer, un antidepresivo, o similares (por ejemplo, *the Journal of Clinical Investigation (J. Clin. Invest.)*, vol. 117, pp. 1147-1154 (2007); *the Journal of Virology (J. Virol.)*, vol. 81, pp. 11593-11603 (2007); *Neuropathology and Applied Neurobiology (Neuropathol. Appl. Neurobiol.)*, vol. 31, pp. 395-404 (2005); *Neuroscience Letters (Neurosci. Lett.)*, vol. 187, pp. 9-12 (1995); y *Neuropsychopharmacology*, vol. 33, 2341-2351 (2008)). Se sabe que dichos compuestos también tienen una actividad inmunoestimuladora (por ejemplo, *Nature Immunology (Nat. Immunol.)*, vol. 2, pp. 64-68 (2001)). Por lo tanto, el compuesto (I) de la presente invención se puede esperar que sea un agente antitumoral, un agente anti-SIDA, un agente anti-demencia por SIDA, un agente anti-enfermedad de Alzheimer, un antidepresivo, un inmunoestimulador, o similares.

Ejemplo de ensayo 2: Efecto antitumoral

40 Se adquirieron ratones BALB/c de 5 semanas de edad (macho, suministrados por CLEA Japan, Inc.). Después de cuarentena y estabilización, los ratones que ganaron peso favorablemente y no tenían anomalías aparentes, se usaron en el ensayo. El ensayo empezó a las 6 semanas de edad. Los ratones se alojaron en grupos de 6 ratones por jaula de plástico con acceso libre a alimentación sólida comercial y agua en una sala de cría en la que la temperatura de la sala era de 19°C a 25°C, la humedad era de 30 a 70% y la luz se mantuvo encendida durante 12 horas al día (de 7:00 a.m. a 7:00 p.m.).

45 Se afeitó el pelo abdominal de los ratones BALB/c el día anterior al ensayo. Se llevó a cabo el trasplante por inyección subcutánea de una suspensión que contenía 1x10⁶ células de cáncer de mama de ratón 4T1 en 100 μl de disolución salina tamponada con fosfato (PBS) en la región afeitada de cada ratón.

50 Cuando el volumen tumoral alcanzó de 30 a 80 mm³, los ratones se dividieron en grupos de modo que el volumen tumoral medio de cada grupo fuera igual. El compuesto de ensayo se suspendió en metilcelulosa 400 cP al 0,5% (p/v) (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la suspensión se administró por vía oral a cada ratón del grupo correspondiente una o dos veces al día. El volumen tumoral se calculó usando la fórmula (axb²)/2 (a: eje mayor del tumor, b: eje menor del tumor). El volumen tumoral (V) se midió dos o tres veces por semana, y se calculó la tasa de crecimiento tumoral (V/V₀) dividiendo el volumen tumoral (V) entre el volumen tumoral el día de la primera administración (V₀). El valor de T/C (grupo de tratamiento/grupo de control) se calculó dividiendo el valor de V/V₀ del grupo de tratamiento con compuesto de ensayo entre el valor de V/V₀ del grupo de control, basándose en lo cual se evaluó el efecto antitumoral.

Se llevó a cabo el análisis estadístico de los volúmenes tumorales del grupo de control y el grupo de tratamiento usando la prueba T de Student. Si el p valor era <0,05, se consideró que la diferencia era significativa. Los resultados se muestran en las siguientes tablas 7 y 8.

Tabla 7

Compuesto n°	Dosis (mg/kg)	Día 3		Día 7	
		T/C	p valor	T/C	p valor
16	100	0,62	0,032	0,58	0,091

Tabla 8

Compuesto n°	Dosis (mg/kg)	Día 4		Día 7	
		T/C	p valor	T/C	p valor
20	10	0,68	0,028	0,69	0,072
179	0,1	0,76	0,040	0,50	0,000032

Los resultados muestran que el compuesto 16 inhibía significativamente el crecimiento tumoral el día 3 y el día 7 después de la administración, y que los compuestos 20 y 179 inhibían significativamente el crecimiento tumoral el día 4 y día 7 después de la administración. A partir de los resultados anteriores, está claro que el compuesto (I) de la presente invención, tal como los compuestos 16, 20 y 179 y similares, se pueden usar como un agente antitumoral.

Los compuestos (I) y (II) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como están o en diferentes formas de productos farmacéuticos dependiendo del efecto farmacológico, el propósito de la administración, y similares. La composición farmacéutica de la presente invención normalmente se puede producir por mezclado homogéneo de un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad eficaz de compuesto (I) o (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un principio activo. El vehículo puede estar en una amplia variedad de formas dependiendo de la forma farmacéutica adecuada para la administración. La composición farmacéutica preferiblemente está en una forma de unidad de dosificación adecuada para la administración oral o administración parenteral tal como inyección y similares.

Por ejemplo, para preparar comprimidos, se pueden usar de una forma habitual excipientes tales como lactosa y manitol; disgregantes, tales como almidón; lubricantes, tales como estearato magnésico; aglutinantes, tales como poli(alcohol vinílico) e hidroxipropilcelulosa; tensioactivos, tales como éster de ácido graso y sacarosa y éster de ácido graso y sorbitol; y similares. Se prefiere que cada comprimido contenga de 1 a 200 mg de principio activo.

Para preparar inyecciones, se pueden usar de una forma habitual agua; disolución salina; aceites vegetales, tales como aceite de oliva y aceite de cacahuate; disolventes, tales como oleato de etilo y propilenglicol; agentes solubilizantes, tales como benzoato sódico, salicilato sódico y uretano; agentes de tonicidad, tales como sales y glucosa; conservantes, tales como fenol, cresol, ésteres de ácido p-hidroxibenzoico y clorobutanol; antioxidantes, tales como ácido ascórbico y piro-sulfito sódico; y similares.

Los compuestos (I) y (II) o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar por vía oral o parenteral (por ejemplo: inyecciones y similares). La dosis efectiva y la frecuencia de la dosis varían dependiendo de la forma de dosificación, edad, peso corporal y afección de un paciente, y similares, pero en general, la dosis diaria preferiblemente es de 0,01 a 100 mg/kg.

Los sujetos a los que se les administran compuestos (I) y (II) o sus sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente son pacientes con las enfermedades descritas antes en las que está implicada la producción de quinurenina. En particular, son preferiblemente adecuados pacientes con cáncer (tumor), enfermedades neurodegenerativas, infecciones, enfermedades inmunitarias, o similares, y son más preferiblemente adecuados los pacientes con cáncer (tumor) o similares. Estos pacientes se pueden seleccionar usando un método de diagnóstico conocido. Además, para prevenir el inicio de las enfermedades, el compuesto mencionado antes se puede administrar a mamíferos que pueden desarrollar las enfermedades. Los compuestos (I) y (II) o sus sales farmacéuticamente aceptables o una composición de los mismos, se pueden administrar por vía oral o parenteral a seres humanos y mamíferos no humanos (por ejemplo: un ratón, una rata, un hámster, una cobaya, un conejo, un gato, un perro, un cerdo, una vaca, un caballo, una oveja, un mono y similares).

En lo sucesivo, la presente invención se ilustrará con más detalle mediante los ejemplos y ejemplos de referencia, pero no se limita a los mismos.

Con respecto a los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN-¹H), en algunos compuestos y condiciones de medición, los protones intercambiables no se observan claramente. Como notación de la multiplicidad de las señales, se usan las usadas en general, y el símbolo (an.) representa una señal ancha aparente.

Los datos de los compuestos obtenidos mediante instrumentos en los respectivos ejemplos de referencia y ejemplos

a continuación, se midieron usando los siguientes dispositivos.

RMN ¹H: JEOL JNM-EX270 (270 MHz) o JEOL JNM-AL300 (300 MHz)

MS: JEOL SX-102AQQ (el método FAB), JEOL JMS-DX303 (el método FAB), Micromass Quattro (el método APCI) o Micromass LCT (ESI, el método APCI)

- 5 Salvo que se indique otra cosa, el símbolo "%" con respecto a la concentración significa "% en masa", y la relación de disolventes significa la relación en volumen de los disolventes.

Ejemplo 1

2,3-dicloro-N-{3-[(piridin-3-il)metoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 6)

- 10 La 2-amino-3-[(piridin-3-il)metoxi]quinoxalina (compuesto BA) (383 mg, 1,52 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10,0 ml). A esta se añadió hidruro sódico al 60% (en aceite) (182 mg, 4,55 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Se añadió a esta cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo (954 mg, 4,55 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 9/1). Después, se llevó a cabo la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[(piridin-3-il)metoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 6) (172 mg, rendimiento: 25%).

ESIMS m/z: 461 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 5,62 (s, 2H), 7,14-7,52 (m, 5H), 7,65-7,75 (m, 2H), 7,88-8,33 (m, 2H), 8,67 (dd, J = 1,1, 4,8 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

20 Ejemplo 2

N-{3-[(piridin-3-il)metoxi]quinoxalin-2-il}-1-naftalenosulfonamida (compuesto 7)

- 25 La 2-amino-3-[(piridin-3-il)metoxi]quinoxalina (compuesto BA) (60,0 mg, 0,238 mmol) y cloruro de 1-naftalenosulfonilo (189 mg, 0,834 mmol) se disolvieron en piridina (0,6 ml). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 72 h. Después, se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 9/1). Después, la purificación por suspensión se llevó a cabo usando éter diisopropílico, para dar la N-{3-[(piridin-3-il)metoxi]quinoxalin-2-il}-1-naftalenosulfonamida (compuesto 7) (39,8 mg, rendimiento: 38%).

- 30 ESIMS m/z: 253 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 5,56 (s, 2H), 7,41-7,77 (m, 8H), 7,98 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,71 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,56-8,59 (m, 2H), 8,81-8,87 (m, 2H).

Ejemplo 3

2,3-dicloro-N-{3-[(4-metoxifenil)metoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 8)

- 35 De acuerdo con el ejemplo 1, usando 2-amino-3-[(4-metoxifenil)metoxi]quinoxalina (compuesto BB) (68,8 mg, 0,242 mmol), cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo (178 mg, 0,725 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (19,4 mg, 0,484 mmol) y tetrahidrofurano (1,4 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 92 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 7/3), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[(4-metoxifenil)metoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 8) (49,9 mg, rendimiento: 42%).

- 40 ESIMS m/z: 490 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 3,34 (s, 3H), 5,48 (s, 2H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48-8,32 (m, 9H).

Ejemplo 4

N-{3-[(4-metoxifenil)metoxi]quinoxalin-2-il}-1-naftalenosulfonamida (compuesto 9)

- 45 De acuerdo con el ejemplo 1, usando 2-amino-3-[(4-metoxifenil)metoxi]quinoxalina (compuesto BB) (69,4 mg, 0,247 mmol), cloruro de 1-naftalenosulfonilo (168 mg, 0,740 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (24,7 mg, 0,618 mmol) y tetrahidrofurano (1,4 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 28,5 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 7/3), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la N-{3-[(4-metoxifenil)metoxi]quinoxalin-2-il}-1-naftalenosulfonamida (compuesto 9) (11,6 mg, rendimiento: 10%).

- 50 ESIMS m/z: 472 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 3,75 (s, 3H), 5,47 (s, 2H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,45-

8,90 (m, 13H), 11,86 (s ancho, 1H).

Ejemplo 5

2,3-dicloro-N-{3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 10)

De acuerdo con el ejemplo 1, usando 2-amino-3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalina (compuesto BC) (71,5 mg, 0,237 mmol), cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo (175 mg, 0,712 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,7 mg, 0,593 mmol) y tetrahidrofurano (1,4 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 28,5 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 7/3), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 10) (61,9 mg, rendimiento: 50%).

ESIMS m/z: 510 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 5,73 (s, 2H), 7,52-8,30 (m, 14H).

Ejemplo 6

N-{3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalin-2-il}-1-naftalenosulfonamida (compuesto 11)

De acuerdo con el ejemplo 1, usando 2-amino-3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalina (compuesto BC) (72,7 mg, 0,241 mmol), cloruro de 1-naftalenosulfonilo (164 mg, 0,724 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (24,1 mg, 0,603 mmol) y tetrahidrofurano (1,4 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 28,5 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 7/3), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la N-{3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalin-2-il}-1-naftalenosulfonamida (compuesto 11) (37,4 mg, rendimiento: 32%).

ESIMS m/z: 492 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 5,72 (s, 2H), 7,46-8,92 (m, 18H), 11,93 (s ancho, 1H).

Ejemplo 7

N-{3-[(4-metoxifenil)metoxi]quinoxalin-2-il}-1-tiofenosulfonamida (compuesto 12)

De acuerdo con el ejemplo 1, usando 2-amino-3-[(4-metoxifenil)metoxi]quinoxalina (compuesto BB) (72,2 mg, 0,257 mmol), cloruro de 1-tiofenosulfonilo (141 mg, 0,770 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (30,8 mg, 0,770 mmol) y tetrahidrofurano (1,4 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 28,5 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 7/3), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la N-{3-[(4-metoxifenil)metoxi]quinoxalin-2-il}-1-tiofenosulfonamida (compuesto 12) (9,2 mg, rendimiento: 8%).

ESIMS m/z: 428 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 3,76 (s, 3H), 5,46 (s, 2H), 6,94-6,99 (m, 2H), 7,17 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 7,52-7,99 (m, 8H), 11,54 (s ancho, 1H).

Ejemplo 8

N-{3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalin-2-il}-4-toluenosulfonamida (compuesto 13)

Se disolvieron N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-toluenosulfonamida (compuesto AB) (70,0 mg, 0,210 mmol) y 2-naftalenoetanol (40,0 mg, 252 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml). A estos se añadió hidruro sódico al 60% (en aceite) (18,5 mg, 0,462 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, una disolución acuosa saturada de cloruro amónico se añadió a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se sometió a purificación por suspensión usando metanol, para dar la N-{3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalin-2-il}-4-toluenosulfonamida (compuesto 13) (79,0 mg, rendimiento: 83%).

ESIMS m/z: 446 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,34 (s, 3H), 5,70 (s, 2H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,53-7,56 (m, 4H), 7,71-8,12 (m, 9H), 11,33 (s ancho, 1H).

Ejemplo 9

2,3-dicloro-N-{3-[2-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 14)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (70,0 mg, 0,180 mmol), 3-(2-hidroxietil)piridina (33,4 mg, 0,270 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (18,0 mg, 0,450 mmol) y tetrahidrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 4 h. Después, se llevó a cabo la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[2-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 14) (20,6 mg, rendimiento: 24%).

ESIMS m/z: 475 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 3,16 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,61 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 7,27-7,36 (m, 4H), 7,54-7,60 (m, 2H), 7,82-7,84 (m, 2H), 8,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H).

Ejemplo 10

3,5-dicloro-N-{3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 15)

De acuerdo con el ejemplo 1, usando 2-amino-3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalina (compuesto BC) (47,9 mg, 0,159 mmol), cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo (117 mg, 0,477 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (15,9 mg, 0,398 mmol) y tetrahidrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 12 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 4/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 3,5-dicloro-N-{3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 15) (10,5 mg, rendimiento: 13%).

ESIMS m/z: 510 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 5,71 (s, 2H), 7,51-8,13 (m, 14H).

10 Ejemplo 11

2,3-dicloro-N-{3-[1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 16)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (70,0 mg, 0,180 mmol), compuesto CA (33,4 mg, 0,270 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (18,0 mg, 0,450 mmol) y tetrahidrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 16) (57,0 mg, rendimiento: 67%).

ESIMS m/z: 475 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,72 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 6,42 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 7,40-7,67 (m, 6H), 7,93 (dd, J = 1,1, 8,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 1,1, 4,8 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

Ejemplo 12

2,3-dicloro-N-{3-[(2-trifluorometilfenil)metoxi]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 17)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (70,0 mg, 0,180 mmol), alcohol 2-(trifluorometil)bencílico (35,9 µl, 0,270 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (18,0 mg, 0,450 mmol) y tetrahidrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 7/3), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[(2-trifluorometilfenil)metoxi]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 17) (61,7 mg, rendimiento: 65%).

ESIMS m/z: 528 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 5,71 (s, 2H), 7,50-7,94 (m, 10H), 8,30 (s ancho, 1H).

30 Ejemplo 13

2,3-dicloro-N-{3-[(3-trifluorometilfenil)metoxi]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 18)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (70,0 mg, 0,180 mmol), alcohol 3-(trifluorometil)bencílico (36,7 µl, 0,270 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (18,0 mg, 0,450 mmol) y tetrahidrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[(3-trifluorometilfenil)metoxi]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 18) (43,8 mg, rendimiento: 46%).

ESIMS m/z: 528 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 5,64 (s, 2H), 7,49-7,94 (m, 10H), 8,31 (s ancho, 1H).

Ejemplo 14

40 2,3-dicloro-N-{3-[(4-trifluorometilfenil)metoxi]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 19)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (70,0 mg, 0,180 mmol), alcohol 4-(trifluorometil)bencílico (37,0 µl, 0,270 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (18,0 mg, 0,450 mmol) y tetrahidrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[(4-trifluorometilfenil)metoxi]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 19) (48,3 mg, rendimiento: 51%).

ESIMS m/z: 528 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 5,65 (s, 2H), 7,50-7,95 (m, 10H), 8,31 (s ancho, 1H).

Ejemplo 15

2,3-dicloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 20)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (83,7 mg, 0,215 mmol), compuesto CB (57,2 mg, 0,323 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (21,5 mg, 0,538 mmol) y tetrahidrofurano (2,0 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 17 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 20) (74,8 mg, rendimiento: 66%).

ESIMS m/z: 529 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,19 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,52-7,68 (m, 6H), 7,94 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 2H), 8,28-8,37 (m, 2H), 8,67 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H).

Ejemplo 16

2-(trifluorometil)-N-{3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 21)

De acuerdo con el ejemplo 1, usando 2-amino-3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalina (compuesto BC) (70,0 mg, 0,232 mmol), cloruro de 2-(trifluorometil)bencenosulfonilo (107 µl, 0,696 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,2 mg, 0,580 mmol) y tetrahidrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 12 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 7/3), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2-(trifluorometil)-N-{3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 21) (55,7 mg, rendimiento: 47%).

ESIMS m/z: 510 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 5,72 (s, 2H), 7,49-8,09 (m, 14H), 8,48 (s ancho, 1H).

Ejemplo 17

3-(trifluorometil)-N-{3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 22)

De acuerdo con el ejemplo 1, usando 2-amino-3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalina (compuesto BC) (70,0 mg, 0,232 mmol), cloruro de 3-(trifluorometil)bencenosulfonilo (112 µl, 0,696 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,2 mg, 0,580 mmol) y tetrahidrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 12 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 7/3), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 3-(trifluorometil)-N-{3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 22) (16,3 mg, rendimiento: 14%).

ESIMS m/z: 510 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 5,71 (s, 2H), 7,51-8,11 (m, 13H), 8,43-8,54 (m, 2H).

Ejemplo 18

4-(trifluorometil)-N-{3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 23)

De acuerdo con el ejemplo 1, usando 2-amino-3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalina (compuesto BC) (70,0 mg, 0,232 mmol), cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonilo (170 mg, 0,696 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,2 mg, 0,580 mmol) y tetrahidrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 12 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 7/3), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 4-(trifluorometil)-N-{3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 23) (22,5 mg, rendimiento: 19%).

ESIMS m/z: 510 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 5,72 (s, 2H), 7,53-8,11 (m, 13H), 8,37-8,40 (m, 2H).

Ejemplo 19

2,3-dicloro-N-{3-[(quinolin-6-il)metoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 24)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (78,1 mg, 0,201 mmol), 6-quinolinametanol (64,0 mg, 0,402 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (24,1 mg, 0,603 mmol) y tetrahidrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h. Después, se llevó a cabo la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[(quinolin-6-il)metoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 24) (63,2 mg, rendimiento: 61%).

ESIMS m/z: 511 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 5,67 (s, 2H), 7,07-7,22 (m, 3H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,55 (dd, J = 4,3, 8,3 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 1,3, 7,9 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 1,7, 8,6 Hz, 1H), 8,03-8,08 (m, 2H), 8,23 (dd, J = 1,3, 7,9 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,90 (dd, J = 1,7, 4,3 Hz, 1H).

Ejemplo 20

2,3-dicloro-N-{3-[(piridin-2-il)metoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 25)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (70,0 mg, 0,180 mmol), 2-piridinametanol (26,1 µl, 0,270 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (18,0 mg, 0,450 mmol) y tetrahydrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h. Después, se llevó a cabo la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[(piridin-2-il)metoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 25) (57,5 mg, rendimiento: 69%).

ESIMS m/z: 460 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 5,58 (s, 2H), 7,63-7,37 (m, 4H), 7,52-7,61 (m, 3H), 7,79-7,86 (m, 2H), 8,27 (dd, J = 1,7, 7,9 Hz, 1H), 8,58 (ddd, J = 1,0, 1,7, 5,0 Hz, 1H).

Ejemplo 21

2,3-dicloro-N-{3-[(piridin-4-il)metoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 26)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (70,0 mg, 0,180 mmol), 4-piridinametanol (29,5 mg, 0,270 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (18,0 mg, 0,450 mmol) y tetrahydrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h. Después, se llevó a cabo la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[(piridin-4-il)metoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 26) (41,7 mg, rendimiento: 50%).

ESIMS m/z: 460 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 5,62 (s, 2H), 7,43-7,51 (m, 2H), 7,56-7,68 (m, 5H), 7,92 (dd, J = 1,7, 7,9 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 1,3, 8,3 Hz, 1H), 8,60-8,62 (m, 2H).

Ejemplo 22

2,6-dicloro-N-{3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 27)

De acuerdo con el ejemplo 1, usando 2-amino-3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalina (compuesto BC) (70,0 mg, 0,232 mmol), cloruro de 2,6-diclorobencenosulfonilo (171 mg, 0,696 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,2 mg, 0,580 mmol) y tetrahydrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 7/3), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 2,6-dicloro-N-{3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 27) (29,6 mg, rendimiento: 25%).

ESIMS m/z: 510 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 5,75 (s, 2H), 7,49-7,73 (m, 10H), 7,91-7,97 (m, 3H), 8,07 (s, 1H).

Ejemplo 23

2,5-dicloro-N-{3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 28)

De acuerdo con el ejemplo 1, usando 2-amino-3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalina (compuesto BC) (70,0 mg, 0,232 mmol), cloruro de 2,5-diclorobencenosulfonilo (171 mg, 0,696 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,2 mg, 0,580 mmol) y tetrahydrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 7/3), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 2,5-dicloro-N-{3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 28) (40,2 mg, rendimiento: 25%).

ESIMS m/z: 510 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 5,72 (s, 2H), 7,50-7,73 (m, 9H), 7,91-7,96 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 8,28 (s, 1H).

Ejemplo 24

2,4-dicloro-N-{3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 29)

De acuerdo con el ejemplo 1, usando 2-amino-3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalina (compuesto BC) (70,0 mg, 0,232 mmol), cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo (171 mg, 0,696 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,2 mg, 0,580 mmol) y tetrahydrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 7/3), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 2,4-dicloro-N-{3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 29) (43,5 mg, rendimiento: 37%).

ESIMS m/z: 510 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 5,73 (s, 2H), 7,50-8,07 (m, 13H), 8,31 (s, 1H).

Ejemplo 25

3,4-dicloro-N-{3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 30)

De acuerdo con el ejemplo 1, usando 2-amino-3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalina (compuesto BC) (70,0 mg, 0,232 mmol), cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (171 mg, 0,696 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,2 mg, 0,580 mmol) y tetrahidrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h. Después, se llevó a cabo la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 3,4-dicloro-N-{3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 30) (37,1 mg, rendimiento: 31%).

ESIMS m/z: 510 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 5,71 (s, 2H), 7,53-7,99 (m, 12H), 8,11 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

Ejemplo 26

2,3-dicloro-N-{3-[1-(piridin-3-il)propoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 31)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida (compuesto AA) (70,0 mg, 0,180 mmol), compuesto CC (37,0 mg, 0,270 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (18,0 mg, 0,450 mmol) y tetrahidrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 9/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[1-(piridin-3-il)propoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 31) (60,1 mg, rendimiento: 68%).

ESIMS m/z: 489 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 0,97 (t, J=7,6 Hz, 3H), 1,91-2,10 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 1H), 6,20 (dd, J = 5,9, 8,0 Hz, 1H), 7,39-7,68 (m, 6H), 7,91-8,02 (m, 2H), 8,35 (dd, J = 1,0, 7,9 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 1,3, 5,0 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Ejemplo 27

2,3-dicloro-N-(3-benciloxiquinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida (compuesto 32)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida (compuesto AA) (70,0 mg, 0,180 mmol), alcohol bencílico (27,9 µl, 0,270 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (18,0 mg, 0,450 mmol) y tetrahidrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 12 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 5/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2,3-dicloro-N-(3-benciloxiquinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida (compuesto 32) (59,7 mg, rendimiento: 72%).

ESIMS m/z: 460 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 5,56 (s, 2H), 7,31-7,71 (m, 10H), 7,93 (dd, J = 1,0, 8,3 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H).

Ejemplo 28

2,3-dicloro-N-{3-[(pirazin-2-il)metoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 33)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida (compuesto AA) (53,2 mg, 0,137 mmol), compuesto CD (18,1 mg, 0,164 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (12,4 mg, 0,301 mmol) y tetrahidrofurano (1,0 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se llevó a cabo la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[(pirazin-2-il)metoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 33) (34,2 mg, rendimiento: 54%).

ESIMS m/z: 462 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 5,59 (s, 2H), 7,02-7,23 (m, 3H), 7,38-7,47 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 1,3, 7,9 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 1,7, 7,9 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,67 (dd, J = 1,3, 2,6 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 1,3 Hz, 1H).

Ejemplo 29

2,3-dicloro-N-{3-[2-metil-1-(piridin-3-il)propoxi]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 34)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-bencenosulfonamida (compuesto AA) (70,0 mg, 0,180 mmol), compuesto CE (40,8 mg, 0,270 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (18,0 mg, 0,450 mmol) y tetrahidrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 9/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[2-metil-1-(piridin-3-il)propoxi]-quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 34) (23,8 mg, rendimiento: 26%).

ESIMS m/z: 503 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,13 (d, J = 5,6 Hz, 6H), 2,28-2,45 (m, 1H), 5,87-5,95 (m, 1H), 7,40-7,75 (m, 9H), 8,51 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H).

Ejemplo 30

2-(trifluorometil)-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-trifluorometilfenil)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 35)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2-(trifluorometil)-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AC) (30,0 mg, 0,077 mmol), compuesto CF (28,2 mg, 0,116 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (7,7 mg, 0,193 mmol) y tetrahidrofurano (1,0 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 12 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 7/3), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando hexano, para dar la 2-(trifluorometil)-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-trifluorometilfenil)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 35) (25,8 mg, rendimiento: 56%).

ESIMS m/z: 596 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,18-7,20 (m, 1H), 7,53-7,63 (m, 4H), 7,85-8,09 (m, 7H), 8,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H).

Ejemplo 31

2,3-dicloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-trifluorometilfenil)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 36)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (57,0 mg, 0,147 mmol), compuesto CF (43,0 mg, 0,176 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (13,0 mg, 0,323 mmol) y tetrahidrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 12 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 7/3), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando hexano, para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-trifluorometilfenil)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 36) (18,9 mg, rendimiento: 22%).

ESIMS m/z: 596 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,19-7,22 (m, 1H), 7,53-7,69 (m, 5H), 7,85-7,96 (m, 5H), 8,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H).

Ejemplo 32

2,3-dicloro-N-{3-[2,2-dimetil-1-(piridin-3-il)propoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 37)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (97,2 mg, 0,250 mmol), compuesto CG (62,0 mg, 0,375 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (25,0 mg, 0,625 mmol) y tetrahidrofurano (2,0 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando hexano, para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[2,2-dimetil-1-(piridin-3-il)propoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 37) (62,6 mg, rendimiento: 48%).

ESIMS m/z: 517 (M⁺H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,02 (s, 9H), 6,11 (s, 1H), 7,36-7,54 (m, 5H), 7,65 (dd, J = 7,7, 8,4 Hz, 1H), 7,92-7,98 (m, 2H), 8,34 (dd, J = 1,1, 8,1 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H).

Ejemplo 33

2,3-dicloro-N-{3-[2-hidroxi-1-(4-trifluorometilfenil)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 38)

Etapa 1

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (82,2 mg, 0,211 mmol), compuesto CM (115 mg, 0,3175 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (21,1 mg, 0,528 mmol) y tetrahidrofurano (2,0 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 19/1) para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[2-triisopropilsiloxi-1-(4-trifluorometilfenil)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (117 mg, rendimiento: 78%).

ESIMS m/z: 714 (M + H)⁺

Etapa 2

Se suspendió la 2,3-dicloro-N-{3-[2-triisopropilsiloxi-1-(4-trifluorometilfenil)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (113 mg, 0,159 mmol) en metanol (1,0 ml). A esta se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno al 10% en metanol (1,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. Después, se añadió tetrahidrofurano (1,0 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 7/3). Después, la purificación por suspensión se llevó a cabo usando hexano, para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[2-hidroxi-1-(4-trifluorometilfenil)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 38) (20,0 mg, rendimiento: 23%).

ESIMS m/z: 558 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 4,32 (s ancho, 1H), 4,64 (s ancho, 1H), 5,25 (s ancho, 1H), 6,12 (s ancho, 1H), 7,47-7,99 (m, 10H), 8,41 (s ancho, 1H), 11,76 (s ancho, 1H).

Ejemplo 34

2,3-dicloro-N-{3-[2-fluoro-2-metil-1-(piridin-3-il)-propoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 39)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (70,0 mg, 0,180 mmol), compuesto CI (45,7 mg, 0,270 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (18,0 mg, 0,450 mmol) y tetrahidrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 8 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[2-fluoro-2-metil-1-(piridin-3-il)-propoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 39) (68,3 mg, rendimiento: 73%).

ESIMS m/z: 521 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,50 (J = 7,0 Hz, 3H), 6,40 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,40-7,67 (m, 6H), 7,93 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 8,06 (s ancho, 1H), 8,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H).

Ejemplo 35

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxifenil)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 40)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (70,0 mg, 0,198 mmol), compuesto CJ (61,1 mg, 0,296 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (19,8 mg, 0,495 mmol) y tetrahidrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 14 h y sucesivamente a 50°C durante 2 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 3/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxifenil)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 40) (17,5 mg, rendimiento: 17%). ESIMS m/z: 523 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 3,76 (s, 3H), 6,94-7,02 (m, 3H), 7,50-7,80 (m, 9H), 8,37 (s, 1H), 12,46 (s ancho, 1H).

Ejemplo 36

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 41)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (70,0 mg, 0,198 mmol), compuesto CK (56,8 mg, 0,297 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (31,7 mg, 0,495 mmol) y tetrahidrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16,5 h y sucesivamente a 50°C durante 7 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 41) (38,8 mg, rendimiento: 39%).

ESIMS m/z: 509 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,48 (s, 3H), 7,12 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52-7,65 (m, 7H), 8,17 (s ancho, 1H), 8,34-8,38 (m, 1H), 8,90 (s, 1H).

Ejemplo 37

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-cianofenil)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 42)

Se disolvió 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-cianofenil)etoxi]-quinoxalina (compuesto BO) (42,6 mg, 0,117 mmol) en dimetilsulfóxido (1,0 ml). A esta se añadieron 2-clorobencenosulfonamida (22,4 mg, 0,117 mmol) y carbonato potásico (16,2 mg, 0,117 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 150°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se le añadió una disolución acuosa de ácido acético al 1% (1,0 ml) y el precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 1/1). Después, la purificación por suspensión se llevó a cabo usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-cianofenil)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 42) (20,6 mg, rendimiento: 34%).

ESIMS m/z: 518 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,22 (s ancho, 1H), 7,52-7,66 (m, 7H), 7,97-8,13 (m, 4H), 8,38 (s ancho, 1H), 12,52 (s ancho, 1H).

Ejemplo 38

2,3-dicloro-N-{3-{metoxicarbonil[4-(trifluorometil)-fenil]metoxi}quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 43)

De acuerdo con el ejemplo 37, usando 2-cloro-3-{metoxicarbonil[4-(trifluorometil)fenil]-metoxi}quinoxalina (compuesto BR) (50,1 mg, 0,126 mmol), dimetilsulfóxido (1,0 ml), 2,3-diclorobencenosulfonamida (28,5 mg, 0,126 mmol) y carbonato potásico (17,4 mg, 0,126 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 1/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2,3-dicloro-N-{3-{metoxicarbonil[4-(trifluorometil)-fenil]metoxi}quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 43) (3,7 mg,

rendimiento: 5%).

ESIMS m/z: 585 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 3,69 (s, 3H), 6,56 (s, 1H), 7,54-7,67 (m, 5H), 7,84-7,99 (m, 5H), 8,31 (s ancho, 1H).

Ejemplo 39

5 2-cloro-N-[3-(2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 44)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (70,0 mg, 0,198 mmol), alcohol α-(trifluorometil)bencílico (52,3 mg, 0,297 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (19,8 mg, 0,495 mmol) y tetrahidrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16,5 h y sucesivamente a 50°C durante 7 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 2/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando hexano, para dar la 2-cloro-N-[3-(2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 44) (24,0 mg, rendimiento: 25%).

ESIMS m/z: 493 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,03 (s ancho, 1H), 7,44-7,87 (m, 12H), 8,37 (s ancho, 1H), 12,51 (s ancho, 1H).

15 Ejemplo 40

2-cloro-N-{3-[2-fluoro-2-metil-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 45)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (70,0 mg, 0,198 mmol), compuesto CI (50,3 mg, 0,297 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (19,8 mg, 0,495 mmol) y tetrahidrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[2-fluoro-2-metil-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 45) (66,1 mg, rendimiento: 69%).

ESIMS m/z: 487 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,43 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 1,51 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 6,44 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,40-7,65 (m, 8H), 8,06 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,35-8,38 (m, 1H), 8,53 (dd, J = 1,3, 5,0 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H).

Ejemplo 41

2,3-dicloro-N-{3-[3,3,3,2,2-pentafluoro-1-(piridin-3-il)-propoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 46)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (70,0 mg, 0,180 mmol), 3-(3,3,3,2,2-pentafluoro-1-hidroxipropil)piridina (61,3 mg, 0,270 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (18,0 mg, 0,450 mmol) y tetrahidrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 12 h y sucesivamente a 50°C durante 5 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[3,3,3,2,2-pentafluoro-1-(piridin-3-il)-propoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 46) (28,8 mg, rendimiento: 28%).

ESIMS m/z: 578 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,23 (dd, J = 5,9, 19,8 Hz, 1H), 7,52-7,69 (m, 6H), 7,94 (dd, J = 1,3, 8,3 Hz, 1H), 8,33-8,36 (m, 2H), 8,68 (dd, J = 1,7, 5,0 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H).

Ejemplo 42

1-óxido de 3-{1-[3-(2-clorobencenosulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-2,2,2-trifluoroetil}piridina (compuesto 47)

Se disolvió 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 138) (50,0 mg, 0,101 mmol) en diclorometano (2,0 ml). A esta se añadió ácido meta-cloroperbenzoico (26,1 mg, 0,152 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1). Después, la purificación por suspensión se llevó a cabo usando éter diisopropílico, para dar el 1-óxido de 3-{1-[3-(2-clorobencenosulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-2,2,2-trifluoroetil}piridina (compuesto 47) (44,6 mg, rendimiento: 86%).

ESIMS m/z: 511 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,27 (s ancho, 1H), 7,52-7,91 (m, 9H), 8,29-8,38 (m, 1H), 9,06 (s ancho, 1H).

Ejemplo 43

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-2-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 48)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (150

mg, 0,423 mmol), compuesto CN (113 mg, 0,635 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (42,3 mg, 1,06 mmol) y tetrahidrofurano (5,0 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 96 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-2-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 48) (74,2 mg, rendimiento: 35%).

ESIMS m/z: 494 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 6,98 (s ancho, 1H), 7,47-7,64 (m, 8H), 7,93-8,12 (m, 2H), 8,64-8,67 (m, 1H).

Ejemplo 44

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-2-il)etoxi]-quinoxalin-4-il}bencenosulfonamida (compuesto 49)

De acuerdo con el ejemplo 37, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BD) (223 mg, 0,659 mmol), dimetilsulfóxido (4,0 ml), 2-clorobencenosulfonamida (126 mg, 0,659 mmol) y carbonato potásico (91,1 mg, 0,659 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 0,5 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 1/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-2-il)etoxi]-quinoxalin-4-il}bencenosulfonamida (compuesto 49) (95,2 mg, rendimiento: 29%). ESIMS m/z: 494 (M + H)⁺;

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,15 (q, J = 6,2 Hz, 1H), 7,52-7,65 (m, 7H), 7,87 (s ancho, 2H), 8,35-8,38 (m, 1H), 8,69-8,71 (m, 2H).

Ejemplo 45

1-óxido de 2-{1-[3-(2-clorobencenosulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-2,2,2-trifluoroetil}piridina (compuesto 50)

De acuerdo con el ejemplo 42, usando 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-2-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 48) (50,0 mg, 0,101 mmol), diclorometano (2,0 ml) y ácido metacloroperbenzoico (43,7 mg, 0,253 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 6,5 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar el 1-óxido de 2-{1-[3-(2-clorobencenosulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-2,2,2-trifluoroetil}piridina (compuesto 50) (39,7 mg, rendimiento: 77%).

ESIMS m/z: 510 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,52-7,65 (m, 9H), 7,82 (s ancho, 1H), 8,37-8,45 (m, 3H), 12,41 (s ancho, 1H).

Ejemplo 46

1-óxido de 4-{1-[3-(2-clorobencenosulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-2,2,2-trifluoroetil}piridina (compuesto 51)

De acuerdo con el ejemplo 42, usando 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-4-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 49) (50,0 mg, 0,101 mmol), diclorometano (2,0 ml) y ácido metacloroperbenzoico (43,7 mg, 0,253 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 5 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar el 1-óxido de 4-{1-[3-(2-clorobencenosulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-2,2,2-trifluoroetil}piridina (compuesto 51) (45,5 mg, rendimiento: 88%).

ESIMS m/z: 510 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,20 (s ancho, 1H), 7,52-7,65 (m, 8H), 7,96 (s ancho, 2H), 8,35 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 12,47 (s ancho, 1H).

Ejemplo 47

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-toluil)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 52)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (70,0 mg, 0,198 mmol), compuesto DE (75,3 mg, 0,369 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,7 mg, 0,594 mmol) y tetrahidrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 3 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 3/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-toluil)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 52) (57,6 mg, rendimiento: 57%).

ESIMS m/z: 508 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 2,36 (s, 3H), 6,61-6,75 (m, 1H), 7,18-7,62 (m, 11H), 8,20-8,54 (m, 2H).

Ejemplo 48

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-clorofenil)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 53)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (70,0 mg, 0,198 mmol), compuesto CP (83,4 mg, 0,369 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,7 mg, 0,594 mmol) y tetrahidrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 3 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 3/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-clorofenil)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 53) (59,7 mg, rendimiento: 57%).

ESIMS m/z: 527 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 6,61-6,74 (m, 1H), 7,33-7,64 (m, 11H), 8,18-8,54 (m, 2H).

Ejemplo 49

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-cianopiridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 54)

De acuerdo con el ejemplo 37, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-cianopiridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BS) (70,0 mg, 0,192 mmol), dimetilsulfóxido (2,0 ml), 2-clorobencenosulfonamida (40,5 mg, 0,211 mmol) y carbonato potásico (29,2 mg, 0,211 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 2 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 7/3), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando hexano, para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-cianopiridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 54) (9,4 mg, rendimiento: 9%).

ESIMS m/z: 520 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,42-7,65 (m, 8H), 8,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,68 (s ancho, 1H), 9,33 (s, 1H), 12,48 (s ancho, 1H).

Ejemplo 50

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-2(1H)piridon-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 55)

De acuerdo con el ejemplo 37, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-2(1H)piridon-5-il)-etoxi]quinoxalina (compuesto BT) (70,0 mg, 0,190 mmol), dimetilsulfóxido (2,0 ml), 2-clorobencenosulfonamida (39,9 mg, 0,208 mmol) y carbonato potásico (28,7 mg, 0,208 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1,5 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-2(1H)piridon-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 55) (36,7 mg, rendimiento: 37%).

ESIMS m/z: 520 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 3,44 (s, 3H), 6,50 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,91 (s ancho, 1H), 7,48-7,72 (m, 7H), 8,01 (s ancho, 1H), 8,37 (s ancho, 2H), 12,30 (s ancho, 1H).

Ejemplo 51

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-metoximetoxifenil)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 56)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (150 mg, 0,423 mmol), compuesto CQ (150 mg, 0,635 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (42,3 mg, 1,06 mmol) y tetrahidrofurano (5,0 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 2 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 3/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-metoximetoxifenil)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 56) (115 mg, rendimiento: 49%).

ESIMS m/z: 553 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 5,17 (s, 3H), 6,71 (s, 2H), 6,58-6,76 (m, 1H), 7,00-7,09 (m, 2H), 7,29-7,66 (m, 9H), 8,20-8,54 (m, 2H).

Ejemplo 52

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-dietoximetiloxi-fenil)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 57)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (500 mg, 1,41 mmol), compuesto CR (589 mg, 2,12 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (141 mg, 3,53 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 5 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-dietoximetiloxi-fenil)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 57) (789 mg, rendimiento: 94%).

ESIMS m/z: 596 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 1,20-1,29 (m, 6H), 3,53-3,65 (m, 4H), 5,47-5,56 (m, 2H), 7,26-7,73 (m, 11H), 8,18-8,53 (m, 2H).

Ejemplo 53

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-formilfenil)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 58)

Se disolvió 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-dietoximetiloxi-fenil)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 57) (506 mg, 0,894 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). A esta se añadió una disolución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 mol/l (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se neutralizó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/3). Después, la purificación por suspensión se llevó a cabo usando metanol, para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-formilfenil)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 58) (282 mg, rendimiento: 64%).

ESIMS m/z: 521 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 6,71-6,82 (m, 1H), 7,32-7,97 (m, 11H), 8,23-8,55 (m, 2H), 10,04 (s, 1H).

Ejemplo 54

15 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 59)

Se disolvieron el compuesto CS (478 mg, 2,51 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (618 mg, 3,11 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). A estos se añadió hidruro sódico al 60% (en aceite) (124 mg, 3,11 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadió disolución saturada de cloruro amónico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar una mezcla (702 mg) de 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etoxi]-quinoxalina y 2,3-dicloroquinoxalina. Esta mezcla se disolvió en dimetilsulfóxido (7,0 ml). A esta se añadieron 2-clorobencenosulfonamida (455 mg, 2,37 mmol) y carbonato potásico (328 mg, 2,37 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 150°C durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se le añadió una disolución acuosa de ácido acético al 1% (1,0 ml), y el precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 7/3). Después, la purificación por suspensión se llevó a cabo usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 59) (541 mg, rendimiento: 42%).

30 ESIMS m/z : 511 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 6,63-6,78 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 2H), 7,31-7,61 (m, 9H), 8,20-8,54 (m, 2H).

Ejemplo 55

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-hidroximetilfenil)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 60)

35 Se disolvió 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-formilfenil)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 58) (52,0 mg, 0,100 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) y metanol (0,5 ml). A esta se añadió borohidruro sódico (5,7 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se sometió a purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-hidroximetilfenil)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 60) (26,7 mg, rendimiento: 51%).

40 ESIMS m/z: 523 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 4,48 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,20 (s ancho, 1H), 6,92-7,68 (m, 11H), 8,29 (s ancho, 1H).

Ejemplo 56

45 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-carboxifenil)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 61)

Se disolvió 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-formilfenil)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 58) (102 mg, 0,189 mmol) en acetona (5,0 ml). A esta se añadió gota a gota reactivo de Jones a temperatura ambiente hasta que la disolución mostró un color amarillo permanente. Después de añadir 2-propanol, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (metanol/cloroformo = 9/1). Después, la purificación por suspensión se llevó a cabo usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-carboxifenil)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 61) (85,4 mg, rendimiento: 84%).

ESIMS m/z: 537 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 6,78 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,44-7,53 (m, 6H), 7,59-7,63 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,45 (s ancho, 1H).

Ejemplo 57

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-dimetilaminometil-fenil)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 62)

- Se disolvió 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-formilfenil)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 58) (50,0 mg, 0,096 mmol) en acetonitrilo (1,0 ml). A esta se añadieron dimetilamina (una disolución de 2,0 mol/l en tetrahidrofurano, 0,48 ml, 0,958 mmol) y ácido acético (54,8 ml, 0,958 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. A esta se añadió además triacetoxiborohidruro sódico (61,0 mg, 0,288 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h. Después, se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con cloroformo, seguido de secado sobre sulfato sódico. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 9/1). Después, la purificación por suspensión se llevó a cabo usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-dimetilaminometil-fenil)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 62) (48,2 mg, rendimiento: 91%).

ESIMS m/z: 551 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,25 (s, 6H), 3,45 (s, 2H), 6,75 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,35-7,64 (m, 11H), 8,44-8,48 (m, 1H).

Ejemplo 58

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-dimetilcarbamoil-fenil)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 63)

- Se disolvió 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-carboxifenil)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 61) (46,0 mg, 0,171 mmol) en N,N-dimetilformamida. A esta se añadieron dimetilamina (una disolución de 2,0 mol/l en tetrahidrofurano, 85,5 ml, 0,171 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (13,1 mg, 0,086 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. A estos se añadió además hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (32,8 mg, 0,171 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, y el sólido resultante se recogió por filtración y después se secó a 50°C. Así se obtuvo la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-dimetilcarbamoil-fenil)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 63) (45,1 mg, rendimiento: 93%).

- ESIMS m/z: 565 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,96 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 6,76 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,41-7,52 (m, 9H), 7,60-7,65 (m, 3H), 8,44-8,47 (m, 1H).

Ejemplo 59

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxipiridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 64)

- De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (70,0mg, 0,198mmol), compuesto CT (61,5mg, 0,297 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (15,8 mg, 0,396 mmol) y tetrahidrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 5 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 5/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-metoxipiridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 64) (78,9 mg, rendimiento: 76%).

- ESIMS m/z: 525 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 3,94 (s, 3H), 6,63-6,82 (m, 2H), 7,28-7,67 (m, 7H), 7,82 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,20-8,52 (m, 3H).

Ejemplo 60

1-óxido de 3-{1-[3-(2-clorobencenosulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-2,2,2-trifluoroetil}-6-metilpiridina (compuesto 65)

- De acuerdo con el ejemplo 42, usando 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 41) (49,3 mg, 0,097 mmol), diclorometano (2,0 ml) y ácido meta-cloroperbenzoico (41,8 mg, 0,242 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3,5 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar el 1-óxido de 3-{1-[3-(2-clorobencenosulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-2,2,2-trifluoroetil}-6-metilpiridina (compuesto 65) (43,2 mg, rendimiento: 85%).

ESIMS m/z: 525 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,36 (s, 3H), 7,24 (s ancho, 1H), 7,53-7,76 (m, 10H), 8,38 (s ancho, 1H), 9,11 (s ancho, 1H).

Ejemplo 61

1-óxido de 3-{1-[3-(2-clorobencenosulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-2-fluoro-2-metilpropil}piridina 1 (compuesto 66)

- De acuerdo con el ejemplo 42, usando 2-cloro-N-{3-[2-fluoro-2-metil-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 45) (45,0 mg, 0,092 mmol), diclorometano (2,0 ml) y ácido meta-cloroperbenzoico

(39,9 mg, 0,242 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3,5 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar el 1-óxido de 3-{1-[3-(2-clorobencenosulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-2-fluoro-2-metilpropil}piridina (compuesto 66) (47,3 mg, rendimiento: cuantitativo).

ESIMS m/z: 503 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,45 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 6,51 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 7,41-7,63 (m, 9H), 8,18 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,39 (s ancho, 1H), 8,84 (s ancho, 1H), 12,28 (s ancho, 1H).

Ejemplo 62

2-cloro-N-{3-[2-ciano-2-metil-1-(piridin-3-il)propoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 67)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (100 mg, 0,282 mmol), compuesto CU (74,6 mg, 0,423 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (28,2 mg, 0,705 mmol) y tetrahidrofurano (2,0 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 3 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[2-ciano-2-metil-1-(piridin-3-il)propoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 67) (99,9 mg, rendimiento: 72%).

ESIMS m/z: 494 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,43 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 6,41 (s, 1H), 7,43-7,67 (m, 9H), 8,10 (s ancho, 1H), 8,36-8,39 (m, 1H), 8,56 (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 8,88 (s ancho, 1H).

Ejemplo 63

1-óxido de 3-{1-[3-(2-clorobencenosulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-2-ciano-2-metilpropil}piridina (compuesto 68)

De acuerdo con el ejemplo 42, usando 2-cloro-N-{3-[2-ciano-2-metil-1-(piridin-3-il)propoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 67) (50,0 mg, 0,101 mmol), diclorometano (2,0 ml) y ácido metacloroperbenzoico (43,7 mg, 0,253 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar el 1-óxido de 3-{1-[3-(2-clorobencenosulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-2-ciano-2-metilpropil}piridin (compuesto 68) (51,1 mg, rendimiento: 99%).

ESIMS m/z: 509 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 4,48 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 6,53 (s, 1H), 7,47-7,91 (m, 9H), 8,21 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,38 (s ancho, 2H), 8,87 (s ancho, 1H), 12,31 (s ancho, 1H).

Ejemplo 64

5-cloro-1,3-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-metil-piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 69)

Se disolvieron 5-cloro-1,3-dimetil-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto AF) (70,0 mg, 0,188 mmol) y el compuesto CK (53,9 mg, 0,282 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1,5 ml). A esta se añadió hidruro sódico al 60% (en aceite) (18,8 mg, 0,470 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. Después, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1). Después, la purificación por suspensión se llevó a cabo usando éter diisopropílico, para dar la 5-cloro-1,3-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-metil-piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 69) (69,0 mg, rendimiento: 70%).

ESIMS m/z: 526 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,47 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 7,12 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53-7,70 (m, 4H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H).

Ejemplo 65

3,5-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}isoxazol-4-sulfonamida (compuesto 70)

De acuerdo con el ejemplo 64, usando 3,5-dimetil-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)isoxazol-4-sulfonamida (compuesto AG) (70,0 mg, 0,207 mmol), el compuesto CK (59,2 mg, 0,310 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (20,7 mg, 0,518 mmol) y 1,2-dimetoxietano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 80°C durante 3 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 9/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 3,5-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}isoxazol-4-sulfonamida (compuesto 70) (76,7 mg, rendimiento: 75%).

ESIMS m/z: 494 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,48 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 7,11 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55-7,70 (m, 4H), 8,18 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

Ejemplo 66

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxipiridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 71)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2-cloro-N-{3-cloroquinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto AD) (100 mg, 0,282 mmol), el compuesto CV (87,6 mg, 0,423 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (28,2 mg, 0,705 mmol) y tetrahidrofurano (2,0 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 3 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxipiridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 71) (138 mg, rendimiento: 93%).

ESIMS m/z: 525 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 3,87 (s, 3H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,52-7,65 (m, 7H), 7,98 (s ancho, 1H), 8,36-8,38 (m, 2H), 8,65 (s, 1H).

Ejemplo 67

1-óxido de 3-{1-[3-(2-clorobencenosulfonamida)quinoxalin-2-iloxil-2,2,2-trifluoroetil]-5-metoxipiridina (compuesto 72)

De acuerdo con el ejemplo 42, usando 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxipiridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 71) (54,0 mg, 0,103 mmol), diclorometano (2,0 ml) y ácido meta-cloroperbenzoico (44,4 mg, 0,257 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2,5 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar el 1-óxido de 3-{1-[3-(2-clorobencenosulfonamida)quinoxalin-2-iloxil]-2,2,2-trifluoroetil}-5-metoxipiridina (compuesto 72) (48,4 mg, rendimiento: 87%).

ESIMS m/z: 525 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 3,87 (s, 3H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,52-7,65 (m, 7H), 7,98 (s ancho, 1H), 8,36-8,38 (m, 2H), 8,65 (s, 1H).

Ejemplo 68

2-cloro-N-{3-[tetrahidropiran-4-il(piridin-3-il)metoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 73)

De acuerdo con el ejemplo 37, usando 2-cloro-3-[tetrahidropiran-4-il(piridin-3-il)metoxi]-quinoxalina (compuesto BE) (176 mg, 0,495 mmol), dimetilsulfóxido (4,0 ml), 2-clorobencenosulfonamida (94,9 mg, 0,495 mmol) y carbonato potásico (68,4 mg, 0,495 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Después, se llevó a cabo la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[tetrahidropiran-4-il(piridin-3-il)metoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 73) (191 mg, rendimiento: 76%).

ESIMS m/z: 510 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,13-1,40 (m, 1H), 1,30-1,50 (m, 2H), 1,94-1,98 (m, 1H), 2,33-3,36 (m, 1H), 3,21-3,36 (m, 2H), 3,80-3,96 (m, 2H), 7,38-7,48 (m, 4H), 7,54-7,66 (m, 4H), 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 3,6, 6,0 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 1,7, 4,6 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 12,15 (s ancho, 1H).

Ejemplo 69

1-óxido de 3-{[3-(2-clorobencenosulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-(tetrahidropiran-4-il)}metilpiridina (compuesto 74)

De acuerdo con el ejemplo 42, usando 2-cloro-N-{3-[tetrahidropiran-4-il(piridin-3-il)metoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 73) (93,0 mg, 0,182 mmol), diclorometano (3,0 ml) y ácido meta-cloroperbenzoico (78,5 mg, 0,455 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar el 1-óxido de 3-{[3-(2-clorobencenosulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-(tetrahidropiran-4-il)}metilpiridina (compuesto 74) (84,0 mg, rendimiento: 88%).

ESIMS m/z: 527 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,20-1,25 (m, 1H), 1,34-1,50 (m, 2H), 1,83-1,88 (m, 1H), 2,27-3,31 (m, 1H), 3,22-3,33 (m, 2H), 3,84-3,94 (m, 2H), 7,38-7,64 (m, 9H), 8,13 (d, J=5,9 Hz, 1H), 8,39 (s ancho, 1H), 8,68 (s ancho, 1H), 12,09 (s ancho, 1H).

Ejemplo 70

5-cloro-1,3-dimetil-N-{3-[2-fluoro-2-metil-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 75)

De acuerdo con el ejemplo 64, usando 5-cloro-1,3-dimetil-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto AF) (70,0 mg, 0,188 mmol), compuesto Cl (40,7 mg, 0,241 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (17,1 mg, 0,429 mmol) y 1,2-dimetoxietano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 80°C durante 3 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 5-cloro-1,3-dimetil-N-{3-[2-fluoro-2-metil-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 75) (73,4 mg, rendimiento: 88%).

77%).

ESIMS m/z: 504 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,45 (d, J = 10,6 Hz, 3H), 1,53 (d, J = 10,6 Hz, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 6,46 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 5,0, 7,6 Hz, 1H), 7,48-7,66 (m, 4H), 8,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 1,7, 5,0 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 11,99 (s ancho, 1H).

5 Ejemplo 71

3,5-dimetil-N-{3-[2-fluoro-2-metil-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}isoxazol-4-sulfonamida (compuesto 76)

De acuerdo con el ejemplo 64, usando 3,5-dimetil-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)isoxazol-4-sulfonamida (compuesto AG) (70,0 mg, 0,207 mmol), el compuesto CI (41,0 mg, 0,242 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (18,0 mg, 0,449 mmol) y 1,2-dimetoxietano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 80°C durante 3 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 9/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 3,5-dimetil-N-{3-[2-fluoro-2-metil-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}isoxazol-4-sulfonamida (compuesto 76) (82,4 mg, rendimiento: 84%).

ESIMS m/z: 471 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,45 (d, J = 21,1 Hz, 3H), 1,53 (d, J = 21,1 Hz, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 6,42 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 4,6, 7,6 Hz, 1H), 7,49-7,67 (m, 4H), 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 1,7, 4,6 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

Ejemplo 72

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-[4-(morfolin-1-il)metilfenil]etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 77)

De acuerdo con el ejemplo 57, usando 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-formilfenil)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 58) (32,0 mg, 0,061 mmol), acetónitrilo (1,0 ml), morfolina (53,5 µl, 0,613 mmol), ácido acético (33,6 µl, 0,613 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (39,9 mg, 0,184 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 5 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 9/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando hexano, para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-[4-(morfolin-1-il)metilfenil]etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 77) (28,9 mg, rendimiento: 80%).

ESIMS m/z: 593 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,76 (s ancho, 4H), 3,65 (s ancho, 4H), 3,92 (s ancho, 2H), 7,02 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 7,28-7,50 (m, 9H), 7,81 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 8,29-8,32 (m, 1H).

Ejemplo 73

2-cloro-N-{3-[4-fluorotetrahidropiran-4-il(piridin-3-il)-metoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 78)

De acuerdo con el ejemplo 37, usando 2-cloro-3-[4-fluorotetrahidropiran-4-il(piridin-3-il)-metoxi]quinoxalina (compuesto BF) (100 mg, 0,268 mmol), dimetilsulfóxido (2,0 ml), 2-clorobencenosulfonamida (51,3 mg, 0,268 mmol) y carbonato potásico (37,0 mg, 0,268 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 hora. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[4-fluorotetrahidropiran-4-il(piridin-3-il)-metoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 78) (138 mg, rendimiento: 97%).

ESIMS m/z: 529 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,53-1,61 (m, 1H), 1,94-2,17 (m, 3H), 3,46-3,64 (m, 2H), 3,78-3,85 (m, 2H), 6,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 7,40-7,65 (m, 8H), 8,06 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,35-8,38 (m, 1H), 8,53 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H).

Ejemplo 74

1-óxido de 3-{[3-(2-clorobencenosulfonamida)quinoxalin-2-il]oxi}-fluoro(tetrahidropiran-4-il)metilpiridina (compuesto 79)

De acuerdo con el ejemplo 42, usando 2-cloro-N-{3-[4-fluorotetrahidropiran-4-il(piridin-3-il)-metoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 78) (55,0 mg, 0,104 mmol), diclorometano (2,0 ml) y ácido meta-cloroperbenzoico (44,9 mg, 0,260 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2,5 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar el 1-óxido de 3-{[3-(2-clorobencenosulfonamida)quinoxalin-2-il]oxi}-fluoro(tetrahidropiran-4-il)metilpiridina (compuesto 79) (49,9 mg, rendimiento: 88%).

ESIMS m/z: 545 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,60-1,68 (m, 1H), 1,92-2,15 (m, 3H), 3,47-3,54 (m, 2H), 3,80-3,83 (m, 2H), 6,48 (d, J = 18,7 Hz, 1H), 7,41-7,63 (m, 8H), 8,18 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,38 (s ancho, 1H), 8,77 (s ancho, 1H), 12,32 (s ancho, 1H).

Ejemplo 75

2-cloro-N-{3-[2-metanosulfonil-2-metil-1-(piridin-3-il)-propoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 80)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (100 mg, 0,282 mmol), el compuesto CY (86,7 mg, 0,378 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (26,4 mg, 0,660 mmol) y tetrahidrofurano (2,0 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 2 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[2-metanosulfonil-2-metil-1-(piridin-3-il)-propoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 80) (110 mg, rendimiento: 71%).

ESIMS m/z: 547 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,21 (s, 3H), 1,61 (s ancho, 3H), 3,10 (s ancho, 3H), 6,67 (s ancho, 1H), 7,42-7,65 (m, 8H), 8,08 (s ancho, 1H), 8,34 (s ancho, 1H), 8,54 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 8,85 (s ancho, 1H).

Ejemplo 76

1-óxido de 3-{1-[3-(2-clorobencenosulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-2-metanosulfonil-2-metilpropil}piridina (compuesto 81)

De acuerdo con el ejemplo 42, usando 2-cloro-N-{3-[2-metanosulfonil-2-metil-1-(piridin-3-il)-propoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 80) (55,0 mg, 0,101 mmol), diclorometano (2,0 ml) y ácido metacloroperbenzoico (43,7 mg, 0,253 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar el 1-óxido de 3-{1-[3-(2-clorobencenosulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-2-metanosulfonil-2-metilpropil}piridina (compuesto 81) (39,8 mg, rendimiento: 70%).

ESIMS m/z: 562 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,28 (s, 3H), 1,66 (s ancho, 3H), 3,16 (s ancho, 3H), 6,75 (s ancho, 1H), 7,42-7,63 (m, 9H), 8,19 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,37 (s ancho, 1H), 8,87 (s ancho, 1H), 12,24 (s ancho, 1H).

Ejemplo 77

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(3-cianofenil)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 82)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (70,0 mg, 0,198 mmol), compuesto CZ (59,5 mg, 0,296 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (19,8 mg, 0,495 mmol) y tetrahidrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 12 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 3/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(3-cianofenil)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 82) (68,2 mg, rendimiento: 66%).

ESIMS m/z: 519 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,25 (s ancho, 1H), 7,52-7,74 (m, 8H), 7,96 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,25 (s ancho, 1H), 8,40 (s ancho, 1H), 8,59 (s ancho, 1H), 12,45 (s ancho, 1H).

Ejemplo 78

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(3-fluorofenil)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 83)

Se disolvieron el compuesto DA (100 mg, 0,515 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (103 mg, 0,515 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml). A estos se añadió hidruro sódico al 60% (en aceite) (30,9 mg, 0,773 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añadió disolución saturada de cloruro amónico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar una mezcla (170 mg) de 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(3-fluorofenil)etoxi]-quinoxalina y 2,3-dicloroquinoxalina. Esta mezcla se disolvió en dimetilsulfóxido (3,0 ml). A esta, se añadieron 2-clorobencenosulfonamida (91,3 mg, 0,477 mmol) y carbonato potásico (65,9 mg, 0,477 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 150°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se le añadió una disolución acuosa de ácido acético al 1% (1,0 ml), y el precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 7/3). Después, la purificación por suspensión se llevó a cabo usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(3-fluorofenil)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 83) (129 mg, rendimiento: 49%).

ESIMS m/z: 512 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,15 (s ancho, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,52-7,92 (m, 10H), 8,38 (s ancho, 1H), 12,48 (s ancho, 1H).

Ejemplo 79

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(3-clorofenil)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 84)

Se disolvieron el compuesto DB (100 mg, 0,475 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (95,4 mg, 0,475 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml). A estos se añadió hidruro sódico al 60% (en aceite) (28,5 mg, 0,713 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añadió disolución saturada de cloruro amónico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar una mezcla (153 mg) de 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(3-clorofenil)etoxi]-quinoxalina y 2,3-dicloroquinoxalina. Esta mezcla se disolvió en dimetilsulfóxido (3,0 ml). A esta se añadieron 2-clorobencenosulfonamida (78,6 mg, 0,410 mmol) y carbonato potásico (56,7 mg, 0,410 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 150°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se le añadió una disolución acuosa de ácido acético al 1% (1,0 ml), y el precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/ acetato de etilo = 7/3). Después, la purificación por suspensión se llevó a cabo usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(3-clorofenil)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 84) (110 mg, rendimiento: 44%).

ESIMS m/z: 528 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,16 (s ancho, 1H), 7,48-7,65 (m, 9H), 7,84 (s ancho, 1H), 8,15 (s ancho, 1H), 8,39 (s ancho, 1H), 12,53 (s ancho, 1H).

Ejemplo 80

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-cloropiridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 85)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (100 mg, 0,282 mmol), compuesto DC (89,5 mg, 0,423 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (28,2 mg, 0,705 mmol) y tetrahidrofurano (2,0 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 28 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 3/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-cloropiridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 85) (68,8 mg, rendimiento: 46%).

ESIMS m/z: 528 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,67 (s ancho, 1H), 7,90-8,10 (m, 8H), 8,75-8,84 (m, 2H), 9,34 (s ancho, 1H), 12,82 (s ancho, 1H).

Ejemplo 81

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-bromopiridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 86)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (300 mg, 0,847 mmol), compuesto DD (325 mg, 1,277 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (84,7 mg, 2,12 mmol) y tetrahidrofurano (6,0 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 5 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-bromopiridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 86) (306 mg, rendimiento: 63%).

ESIMS m/z: 575 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,26 (s ancho, 1H), 7,53-7,66 (m, 7H), 7,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,38 (s ancho, 2H), 8,94 (s ancho, 1H), 12,46 (s ancho, 1H).

Ejemplo 82

5-cloro-1,3-dimetil-N-{3-[4-fluorotetrahidropiran-4-il-(piridin-3-il)metoxi]quinoxalin-2-il}-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 87)

De acuerdo con el ejemplo 37, usando 2-cloro-3-[4-fluorotetrahidropiran-4-il-(piridin-3-il)-metoxi]quinoxalina (compuesto BF) (70,0 mg, 0,187 mmol), dimetilsulfóxido (1,5 ml), compuesto FB (39,3 mg, 0,187 mmol) y carbonato potásico (25,8 mg, 0,187 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 2 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 5-cloro-1,3-dimetil-N-{3-[4-fluorotetrahidropiran-4-il-(piridin-3-il)metoxi]quinoxalin-2-il}-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 87) (64,6 mg, rendimiento: 63%).

ESIMS m/z: 547 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,52-1,60 (m, 1H), 1,92-2,13 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,46-3,64 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,78-3,86 (m, 2H), 6,44 (d, J=19,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 4,9, 7,9 Hz, 1H), 7,50-7,66 (m, 4H), 8,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H).

Ejemplo 83

3,5-dimetil-N-{3-[4-fluorotetrahidropiran-4-il(piridin-3-il)metoxi]quinoxalin-2-il}isoxazol-4-sulfonamida (compuesto 88)

De acuerdo con el ejemplo 37, usando 2-cloro-3-[4-fluorotetrahidropiran-4-il(piridin-3-il)-metoxi]quinoxalina (compuesto BF) (70,0 mg, 0,187 mmol), dimetilsulfóxido (1,5 ml), compuesto FC (32,9 mg, 0,187 mmol) y carbonato potásico (25,8 mg, 0,187 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 2 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 3,5-dimetil-N-{3-[4-fluorotetrahidropiran-4-il(piridin-3-il)metoxi]quinoxalin-2-il}isoxazol-4-sulfonamida (compuesto 88) (66,2 mg, rendimiento: 69%).

ESIMS m/z: 514 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,46-1,55 (m, 1H), 1,94-2,12 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,43-3,60 (m, 2H), 3,78-3,87 (m, 2H), 6,42 (d, J = 20,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 4,6, 8,2 Hz, 1H), 7,51-7,66 (m, 4H), 8,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H).

Ejemplo 84

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-ciclopropilpiridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 89)

Se suspendieron 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-bromopiridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 86) (50,0 mg, 0,087 mmol), [bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (7,1 mg, 0,0087 mmol) y carbonato sódico (27,7 mg, 0,261 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml) y agua (0,5 ml). A estos se añadió ciclohexil-pinacolborano (23,8 µl, 0,131 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100°C durante 24 h. Después, se añadió disolución saturada de cloruro amónico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 7/3). Después, la purificación por suspensión se llevó a cabo usando hexano, para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-ciclopropilpiridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 89) (14,2 mg, rendimiento: 31%).

ESIMS m/z: 535 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 0,93-0,98 (m, 4H), 2,07-2,16 (m, 1H), 7,11 (s ancho, 1H), 7,40-7,64 (m, 8H), 8,17-8,84 (m, 3H).

Ejemplo 85

2-cloro-N-{3-[[4-(piridin-3-il)tetrahidropiran-4-il]oxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 90)

De acuerdo con el ejemplo 37, usando 2-cloro-3-[[4-(piridin-3-il)tetrahidropiran-4-il]oxi]-quinoxalina (compuesto BH) (21,8 mg, 0,064 mmol), dimetilsulfóxido (0,6 ml), 2-clorobencenosulfonamida (18,3 mg, 0,096 mmol) y carbonato potásico (13,3 mg, 0,096 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[[4-(piridin-3-il)tetrahidropiran-4-il]oxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 90) (16,3 mg, rendimiento: 75%).

ESIMS m/z: 497 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,17-2,51 (m, 2H), 2,93-2,98 (m, 2H), 3,82-3,85 (m, 4H), 7,26-7,37 (m, 5H), 7,62-7,65 (m, 3H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,36-8,42 (m, 2H), 8,76 (s, 1H).

Ejemplo 86

2-cloro-N-{3-[1-metil-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 91)

De acuerdo con el ejemplo 37, usando 2-cloro-3-[1-metil-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalina (compuesto BI) (50,0 mg, 0,167 mmol), dimetilsulfóxido (1,5 ml), 2-clorobencenosulfonamida (47,9 mg, 0,250 mmol) y carbonato potásico (34,6 mg, 0,250 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 2 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[1-metil-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 91) (17,7 mg, rendimiento: 23%).

ESIMS m/z: 455 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,01 (s, 6H), 7,24-7,38 (m, 5H), 7,59-7,67 (m, 3H), 7,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,32-8,41 (m, 2H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

Ejemplo 87

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(terc-butoxicarbonil-aminometilfenil)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 92)

Se disolvieron 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-formilfenil)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 58) (238 mg, 0,456 mmol) y carbamato de terc-butilo (320 mg, 2,74 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml). A estos se añadieron trietilsilano (369 µl, 2,74 mmol) y ácido trifluoroacético (141 ml, 1,82 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura

ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 48 h. Después, se añadió disolución saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(terc-butoxicarbonil-aminometilfenil)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 92) (174 mg, rendimiento: 61%).

ESIMS m/z: 637 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,44 (s, 9H), 3,57 (s, 3H), 4,31 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,84 (s ancho, 1H), 6,76 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,30-7,76 (m, 11H), 8,18 (d, J = 7,0 Hz, 1H).

Ejemplo 88

10 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-[6-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 93)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (70,0 mg, 0,198 mmol), compuesto DH (73,0 mg, 0,296 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (19,8 mg, 0,495 mmol) y tetrahidrofurano (1,5 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 3,5 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 5/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-[6-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 93) (60,2 mg, rendimiento: 54%).

ESIMS m/z: 564 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,89-1,94 (m, 4H), 3,37 (s ancho, 4H), 6,53 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,88 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 7,49-7,68 (m, 7H), 8,33-8,37 (m, 1H), 8,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Ejemplo 89

20 N-{3-[4-fluorotetrahidropiran-4-il(piridin-3-il)metoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 94)

De acuerdo con el ejemplo 37, usando 2-cloro-3-[4-fluorotetrahidropiran-4-il(piridin-3-il)-metoxi]quinoxalina (compuesto BF) (70,0 mg, 0,187 mmol), dimetilsulfóxido (1,5 ml), compuesto FS (23,0 mg, 0,187 mmol) y carbonato potásico (25,8 mg, 0,187 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 2 h. Después de purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1); se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la N-{3-[4-fluorotetrahidropiran-4-il(piridin-3-il)metoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 94) (36,5 mg, rendimiento: 52%).

ESIMS m/z: 461 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,02 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,51-1,60 (m, 1H), 1,70-2,19 (m, 5H), 3,38-3,59 (m, 2H), 3,74-3,87 (m, 4H), 6,41 (d, J = 19,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=4,6, 7,9 Hz, 1H), 7,54-7,63 (m, 3H), 7,77-7,81 (m, 1H), 8,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 1,7, 4,6 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 11,22 (s ancho, 1H).

30 Ejemplo 90

2,3-dicloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 95)

Se suspendió hidruro sódico al 60% (en aceite) (15,5 mg, 0,387 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 ml). A este se añadió una disolución en tetrahidrofurano (1,5 ml) de compuesto DI (46,5 mg, 0,258 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min. A esta se añadió 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (50,0 mg, 0,129 mmol) y la mezcla se agitó durante 3,5 h. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 95) (52,0 mg, rendimiento: 76%).

ESIMS m/z: 532 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 3,86 (s, 3H), 6,92 (s, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,38-7,47 (m, 4H), 7,62-7,67 (m, 2H), 8,35 (s ancho, 1H).

Ejemplo 91

2,3-dicloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 96)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,3 mg, 0,581 mmol), tetrahidrofurano (3,5 ml), compuesto DJ (46,5 mg, 0,258 mmol) y 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (50,0 mg, 0,129 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,6 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 20/1) para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 96) (38,7 mg, rendimiento: 56%).

ESIMS m/z: 534, 532 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD, δ): 3,89 (s, 3H), 6,92 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,42-7,59 (m, 5H), 7,67-7,69 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 1,6, 7,9 Hz, 1H).

Ejemplo 92

2,3-dicloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 97)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,3 mg, 0,581 mmol), tetrahidrofurano (3,5 ml), compuesto DK (46,5 mg, 0,258 mmol) y 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (50,0 mg, 0,129 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,6 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 97) (31,3 mg, rendimiento: 46%).

ESIMS m/z: 532, 530 (M - H)⁻; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 3,90 (s, 3H), 6,82 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 4H), 7,63-7,73 (m, 4H), 8,40 (s ancho, 1H).

Ejemplo 93

2,3-dicloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tiazol-5-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 98)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (15,5 mg, 0,387 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml), compuesto DL (47,0 mg, 0,258 mmol) y 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (50,0 mg, 0,129 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a una temperatura de temperatura ambiente a 50°C durante 1,8 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tiazol-5-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 98) (43,5 mg, rendimiento: 63%).

ESIMS m/z: 535, 533 (M - H)⁻; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 7,19 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 4H), 7,67 (dd, J = 1,3, 8,3 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,38 (s ancho, 1H), 8,91 (s, 1H).

Ejemplo 94

2,3-dicloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tiazol-2-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 99)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (31,0 mg, 0,774 mmol), tetrahidrofurano (4,0 ml), compuesto DM (94,0 mg, 0,516 mmol) y 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (50,0 mg, 0,129 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a una temperatura de temperatura ambiente a 50°C durante 17 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tiazol-2-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 99) (12,3 mg, rendimiento: 18%).

ESIMS m/z: 535, 533 (M - H)⁻; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 7,26 (s ancho, 1H), 7,40-7,50 (m, 5H), 7,65-7,71 (m, 2H), 7,91 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,39 (s ancho, 1H).

Ejemplo 95

2,3-dicloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tiofen-2-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 100)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (21,0 mg, 0,516 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml), compuesto DN (70,0 mg, 0,387 mmol) y 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (50,0 mg, 0,129 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 5,3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 100/1) para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tiofen-2-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 100) (37,4 mg, rendimiento: 54%).

ESIMS m/z: 536, 534 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 7,04 (dd, J = 4,0, 5,0 Hz, 1H), 7,10 (s ancho, 1H), 7,40-7,49 (m, 7H), 7,66 (dd, J = 1,7, 8,3 Hz, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 8,41 (s ancho, 1H).

Ejemplo 96

2,3-dicloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tiofen-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 101)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (21,0 mg, 0,516 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml), compuesto DO (70,0 mg, 0,387 mmol) y 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (50,0 mg, 0,129 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a una temperatura de temperatura ambiente a 50°C durante 3,8 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 100/1) para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tiofen-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 101) (43,7 mg, rendimiento: 63%).

ESIMS m/z: 534 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 6,93 (s ancho, 1H), 7,29-7,48 (m, 7H), 7,63 (s ancho, 1H), 7,67 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 8,41 (s ancho, 1H).

Ejemplo 97

2,3-dicloro-N-[3-(1-ciclohexil-2,2,2-trifluoroetoxi)-quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 102)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (21,0 mg, 0,516 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml), compuesto DP (70,5 mg, 0,387 mmol) y 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (50,0 mg, 0,129 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 2,6 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar la 2,3-dicloro-N-[3-(1-ciclohexil-2,2,2-trifluoroetoxi)-quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 102) (43,3 mg, rendimiento: 63%).

ESIMS m/z: 536, 534 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,12-1,34 (m, 4H), 1,71-1,90 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 5,88 (s ancho, 1H), 7,41-7,50 (m, 4H), 7,65-7,70 (m, 2H), 8,10-8,43 (m, 2H).

Ejemplo 98

2,3-dicloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-indol-2-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 103)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (15,0 mg, 0,387 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml), compuesto DQ (59,0 mg, 0,258 mmol) y 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (50,0 mg, 0,129 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 2,3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-indol-2-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 103) (60,7 mg, rendimiento: 81%).

ESIMS m/z: 581, 579 (M - H)⁻; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 3,95 (s, 3H), 6,87 (s ancho, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 6,9, 7,3 Hz, 1H), 7,26-7,45 (m, 7H), 7,60-7,66 (m, 3H), 8,35 (s ancho, 1H).

Ejemplo 99

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(benzofuran-2-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 104)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (25,5 mg, 0,635 mmol), tetrahidrofurano (3,5 ml), compuesto DR (91,0 mg, 0,423 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 3,2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 30/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(benzofuran-2-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 104) (38,4 mg, rendimiento: 51%).

ESIMS m/z: 536, 534 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 7,08 (m, 2H), 7,23-7,61 (m, 10H), 7,71 (m, 1H), 8,30-8,49 (m, 2H).

Ejemplo 100

ácido 2-[3-(2-clorofenilsulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-2-fenilacético (compuesto 105)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (45,0 mg, 1,13 mmol), tetrahidrofurano (6,0 ml), ácido 2-hidroxi-2-fenilacético (93,3 mg, 0,610 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (80,0 mg, 0,226 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 3,7 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 5/1) para dar el ácido 2-[3-(2-clorofenilsulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-2-fenilacético (compuesto 105) (79,4 mg, rendimiento: 75%).

ESIMS m/z: 472, 470 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 6,53 (s, 1H), 7,15-7,63 (m, 12H), 8,32 (s ancho, 1H), 8,98 (s ancho, 1H).

Ejemplo 101

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(2,4-dimetiltiazol-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 106)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23 mg, 0,564 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml), compuesto DS (89,0 mg, 0,423 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,7 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 30/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(2,4-dimetiltiazol-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 106) (47,4 mg, rendimiento: 64%).

ESIMS m/z: 531, 529 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 2,62 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 7,00 (m, 1H), 7,40-7,63 (m, 7H), 8,25 (s ancho, 1H), 8,50 (s ancho, 1H).

Ejemplo 102

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-metiltiazol-5-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 107)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23 mg, 0,564 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml), compuesto DT (83,0 mg, 0,423 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,7 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 30/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-metiltiazol-5-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 107) (41,6 mg, rendimiento: 57%).

ESIMS m/z: 517, 515 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,72 (s, 3H), 7,08 (m, 1H), 7,46-7,51 (m, 7H), 7,66 (m, 1H), 8,45 (s ancho, 1H), 8,79 (s, 1H).

Ejemplo 103

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-etil-1H-imidazol-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 108)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23 mg, 0,564 mmol), tetrahidrofurano (3,0 ml), compuesto DU (84,7 mg, 0,436 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,8 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-etil-1H-imidazol-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 108) (51,0 mg, rendimiento: 71%).

ESIMS m/z: 514, 512 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃ + CD₃OD, δ): 1,51 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 4,19-4,39 (m, 2H), 6,92 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,36-7,67 (m, 9H), 8,41 (m, 1H).

Ejemplo 104

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(furan-2-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 109)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23 mg, 0,564 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml), 2,2,2-trifluoro-1-(furan-2-il)etanol (70,0 mg, 0,423 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2,0 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 40/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(furan-2-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 109) (43,3 mg, rendimiento: 63%).

ESIMS m/z: 486, 484 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 6,44 (s, 1H), 6,72 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,43-7,51 (m, 7H), 7,71 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,48 (s ancho, 1H).

Ejemplo 105

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(2-clorotiazol-5-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 110)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23 mg, 0,564 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml), el compuesto DV (92,0 mg, 0,423 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 2,0 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 40/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(2-clorotiazol-5-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 110) (21,1 mg, rendimiento: 28%).

ESIMS m/z: 537, 535 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 7,02 (s ancho, 1H), 7,49-7,52 (m, 7H), 7,70 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,45 (s ancho, 1H).

Ejemplo 106

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-ciclopropilmetil-1H-imidazol-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 111)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23 mg, 0,564 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml), el compuesto DW (93,0 mg, 0,423 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 2,0 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-ciclopropilmetil-1H-imidazol-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 111) (58,6 mg, rendimiento: 77%).

ESIMS m/z: 540, 538 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 0,36-0,45 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,27 (m, 1H), 3,98

(dd, J = 6,9, 14,2 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 7,3, 14,2 Hz, 1H), 6,97 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,41-7,59 (m, 7H), 7,62 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,45 (m, 1H).

Ejemplo 107

5 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-ciclopropilmetil-1H-imidazol-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 112)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (21,0 mg, 0,527 mmol), tetrahydrofurano (3,0 ml), el compuesto DX (85,2 mg, 0,386 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 2,2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-ciclopropilmetil-1H-imidazol-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 112) (63,3 mg, rendimiento: 83%).

ESIMS m/z: 540, 538 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 0,37 (m, 2H), 0,71 (m, 2H), 1,25 (m, 1H), 3,79 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,07 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,43-7,49 (m, 7H), 7,57 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 8,48 (s ancho, 1H).

Ejemplo 108

15 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tiazol-5-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 113)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23 mg, 0,564 mmol), tetrahydrofurano (2,5 ml), el compuesto DL (77,0 mg, 0,423 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 2,0 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tiazol-5-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 113) (44,0 mg, rendimiento: 62%).

ESIMS m/z: 503, 501 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 7,21 (s ancho, 1H), 7,47-7,51 (m, 7H), 7,70 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,46 (s ancho, 1H), 8,90 (s, 1H).

Ejemplo 109

25 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(2-morfolinotiazol-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 114)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (17,0 mg, 0,417 mmol), tetrahydrofurano (3,0 ml), el compuesto DY (79,8 mg, 0,298 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (42,0 mg, 0,119 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3,0 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1, 50/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(2-morfolinotiazol-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 114) (7,0 mg, rendimiento: 10%).

ESIMS m/z: 586, 584 (M - H)⁻; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 3,44 (m, 4H), 3,79 (m, 4H), 6,77 (m, 1H), 7,24 (m, 4H), 8,48 (s ancho, 1H), 8,88 (s ancho, 1H).

Ejemplo 110

35 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 115)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23 mg, 0,564 mmol), tetrahydrofurano (3,5 ml), el compuesto DZ (82,0 mg, 0,423 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 2,5 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 115) (53,8 mg, rendimiento: 75%).

ESIMS m/z: 514, 512 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 2,38 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 6,88 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,45-7,57 (m, 7H), 7,66 (m, 1H), 8,41 (m, 1H).

Ejemplo 111

45 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 116)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (28,0 mg, 0,705 mmol), tetrahydrofurano (3,5 ml), el compuesto EA (104 mg, 0,564 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 20/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 116) (54,3

mg, rendimiento: 77%).

ESIMS m/z: 504, 502 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,60-1,81 (m, 4H), 2,33 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 5,94 (s ancho, 1H), 7,49-7,71 (m, 7H), 8,25 (s ancho, 1H), 8,52 (s ancho, 1H).

Ejemplo 112

5 2-cloro-N-[3-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetoxi)-quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 117)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (28,0 mg, 0,705 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml), el compuesto EB (79,0 mg, 0,564 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar la 2-cloro-N-[3-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetoxi)-quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 117) (30,7 mg, rendimiento: 48%).

10

ESIMS m/z: 460, 458 (M⁺H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 0,61-0,67 (m, 4H), 1,38 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 7,45-7,66 (m, 7H), 8,21 (s ancho, 1H), 8,52 (s ancho, 1H).

Ejemplo 113

15 2-cloro-N-[3-(1-ciclohexil-2,2,2-trifluoroetoxi)-quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 118)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (28,0 mg, 0,692 mmol), tetrahidrofurano (3,0 ml), el compuesto DP (94,5 mg, 0,519 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (61,3 mg, 0,173 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,5 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar la 2-cloro-N-[3-(1-ciclohexil-2,2,2-trifluoroetoxi)-quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 118) (55,2 mg, rendimiento: 64%).

20

ESIMS m/z : 502, 500 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 1,23-1,29 (m, 4H), 1,71-2,05 (m, 6H), 2,34 (m, 1H), 5,91 (s ancho, 1H), 7,46-7,59 (m, 6H), 7,68 (m, 1H), 8,19 (s ancho, 1H), 8,52 (s ancho, 1H).

Ejemplo 114

25 3,5-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}isoxazol-4-sulfonamida (compuesto 119)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (16,0 mg, 0,396 mmol), tetrahidrofurano (3,0 ml), el compuesto DP (52,0 mg, 0,283 mmol) y N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida (compuesto AG) (38,0 mg, 0,113 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 20/1) para dar la 3,5-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}isoxazol-4-sulfonamida (compuesto 119) (29,7 mg, rendimiento: 54%).

30

ESIMS m/z: 485 (M - H)⁻; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,52-1,81 (m, 4H), 2,35 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,91 (s ancho, 3H), 3,44 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 8,12 (s ancho, 1H).

35 Ejemplo 115

5-cloro-1,3-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 120)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (16,0 mg, 0,402 mmol), tetrahidrofurano (3,5 ml), el compuesto DP (52,0 mg, 0,283 mmol) y 5-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto AF) (42,0 mg, 0,113 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 20/1) para dar la 5-cloro-1,3-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 120) (35,6 mg, rendimiento: 61%).

40

ESIMS m/z: 522, 520 (M⁺H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,55-1,76 (m, 4H), 2,34 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,00 (m, 2H), 5,96 (m, 1H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,70-7,75 (m, 2H), 8,19 (s ancho, 1H).

45

Ejemplo 116

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 121)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (46,3 mg, 1,16 mmol), tetrahidrofurano (4,6 ml), el compuesto EC (119 mg, 0,602 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD)

50

(68,0 mg, 0,192 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar de 50°C a temperatura de reflujo durante 6 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 20/1, hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar la 2-cloro-N-[3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 121) (5,5 mg, rendimiento: 6%).

- 5 ESIMS m/z: 518, 516 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,37 (s ancho, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,76-1,95 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 6,00 (s ancho, 1H), 7,45-7,50 (m, 6H), 7,70 (m, 1H), 8,15-8,50 (m, 2H).

Ejemplo 117

2-[3-(2-clorofenilsulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-N,N-dietil-2-fenilacetamida (compuesto 122)

- 10 De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,0 mg, 0,564 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml), el compuesto ED (88,0 mg, 0,423 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 2,8 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 20/1) para dar la 2-[3-(2-clorofenilsulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-N,N-dietil-2-fenilacetamida (compuesto 122) (46,1 mg, rendimiento: 62%).

- 15 ESIMS m/z: 527, 525 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,10 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,27-3,58 (m, 4H), 6,70 (s, 1H), 7,29-7,61 (m, 12H), 8,48 (s ancho, 1H), 8,98 (s ancho, 1H).

Ejemplo 118

2-cloro-N-[3-(2-morfolino-2-oxi-1-feniletoksi)-quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 123)

- 20 El ácido 2-[3-(2-clorofenilsulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-2-fenilacético (compuesto 105) (29,1 mg, 0,0619 mmol) obtenido en el ejemplo 100 se disolvió en tetrahidrofurano (1,75 ml). A este se añadieron hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (24,0 mg, 0,124 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (4,3 mg, 0,031 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) (3,8 mg, 0,031 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. A esta se añadieron N,N-dimetilformamida (0,8 ml), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (24,0 mg, 0,124 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (4,3 mg, 0,031 mmol), N,N-dimetilaminopiridina (3,8 mg, 0,031 mmol) y morfina (0,0324 ml, 0,371 mmol) adicionales y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18,7 h. Después de añadir agua y ácido clorhídrico 1 mol/l a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 50/1) para dar la 2-cloro-N-[3-(2-morfolino-2-oxi-1-feniletoksi)-quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 123) (9,1 mg, rendimiento: 27%).

- 30 ESIMS m/z: 541, 539 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 3,64 (m, 8H), 6,76 (s, 1H), 7,41-7,65 (m, 13H), 8,48 (s ancho, 1H).

Ejemplo 119

2-[3-(2-clorofenilsulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-2-fenilacetamida (compuesto 124)

- 35 De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (16,9 mg, 0,423 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml), 2-hidroxi-2-fenilacetamida (42,6 mg, 0,282 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 2,5 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar la 2-[3-(2-clorofenilsulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-2-fenilacetamida (compuesto 124) (43,0 mg, rendimiento: 65%).

- 40 ESIMS m/z: 469, 467 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 3,78 (s ancho, 2H), 6,74 (s ancho, 1H), 7,32-7,52 (m, 12H), 7,64 (d ancho, J = 6,6 Hz, 2H), 8,44 (s ancho, 1H).

Ejemplo 120

2-[3-(2-clorofenilsulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-N-etil-2-fenilacetamida (compuesto 125)

- 45 De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,0 mg, 0,564 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml), compuesto EF (76,0 mg, 0,423 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 3,2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 20/1) para dar la 2-[3-(2-clorofenilsulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-N-etil-2-fenilacetamida (compuesto 125) (45,2 mg, rendimiento: 65%).

- 50 ESIMS m/z: 497, 495 (M - H)⁻; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,03 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 3,23-3,29 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,05 (s ancho, 1H), 7,26-7,51 (m, 10H), 7,57 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 8,38 (s ancho, 1H).

Ejemplo 121

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(2-bromotiazol-5-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 126)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (42,3 mg, 1,06 mmol), tetrahidrofurano (7,5 ml), compuesto EG (166 mg, 0,635 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (150,0 mg, 0,423 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 50/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(2-bromotiazol-5-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 126) (83,3 mg, rendimiento: 34%).

ESIMS m/z: 583, 581, 579 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,06 (s ancho, 1H), 7,30-7,62 (m, 7H), 7,69 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,45 (s ancho, 1H).

Ejemplo 122

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-indol-2-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 127)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (17,0 mg, 0,423 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml), el compuesto DQ (65,0 mg, 0,282 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 3,3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 40/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-indol-2-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 127) (65,5 mg, rendimiento: 85%).

ESIMS m/z: 547, 545 (M - H)⁻; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃ + CD₃OD, δ): 3,98 (s, 3H), 6,89 (s ancho, 1H), 7,05 (s ancho, 1H), 7,11 (ddd, J = 0,7, 6, 7,6 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 1,2, 7,1, 8,3 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,44-7,52 (m, 7H), 7,62 (m, 2H), 8,43 (s ancho, 1H).

Ejemplo 123

3,5-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-indol-2-il)etoxi]quinoxalin-2-il}isoxazol-4-sulfonamida (compuesto 128)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (18,0 mg, 0,444 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml), el compuesto DQ (68,0 mg, 0,296 mmol) y N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida (compuesto AG) (50,0 mg, 0,148 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,7 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 20/1) para dar la 3,5-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-indol-2-il)etoxi]quinoxalin-2-il}isoxazol-4-sulfonamida (compuesto 128) (46,6 mg, rendimiento: 59%).

ESIMS m/z: 530 (M-H)⁻; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃ + CD₃OD, δ): 2,54 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 6,90 (s ancho, 1H), 7,12 (dd, J = 6,9, 6,9 Hz, 1H), 7,14 (s ancho, 1H), 7,28 (dd, J = 6,9, 7,3 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,53-7,67 (m, 5H).

Ejemplo 124

5-cloro-1,3-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-indol-2-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 129)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (16,0 mg, 0,402 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml), el compuesto DQ (52,0 mg, 0,268 mmol) y 5-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto AF) (50,0 mg, 0,134 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,5 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 100/1) para dar la 5-cloro-1,3-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-indol-2-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 129) (53,2 mg, rendimiento: 70%).

ESIMS m/z: 565, 563 (M - H)⁻; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,66 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,89 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 6,9, 7,9 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 6,9, 7,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50-7,73 (m, 5H), 8,31 (s ancho, 1H).

Ejemplo 125

5-cloro-1,3-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-tiopian-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 130)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (21,0 mg, 0,536 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml), el compuesto EH (80,5 mg, 0,402 mmol) y 5-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto AF) (50,0 mg, 0,134 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 2,2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato

de etilo = de 4/1 a 3/1) para dar la 5-cloro-1,3-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-tioplan-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 130) (35,3 mg, rendimiento: 49%).

ESIMS m/z: 538, 536 (M⁺H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,66-1,75 (m, 2H), 2,10-2,24 (m, 3H), 2,59-2,78 (m, 7H), 3,77 (s, 3H), 5,95 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 8,17 (ancho, 1H).

5 Ejemplo 126

3,5-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-tioplan-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}isoxazol-4-sulfonamida (compuesto 131)

10 De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (24,0 mg, 0,592 mmol), tetrahydrofurano (2,5 ml), el compuesto EH (89,0 mg, 0,444 mmol) y N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida (compuesto AG) (50,0 mg, 0,148 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 2,5 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar la 3,5-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-tioplan-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}isoxazol-4-sulfonamida (compuesto 131) (39,9 mg, rendimiento: 54%).

15 ESIMS m/z: 503 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,62-1,75 (m, 2H), 2,15-2,24 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,63-2,78 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 5,93 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,65 (s ancho, 1H), 7,73 (m, 2H).

Ejemplo 127

5-cloro-1,3-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-tioplan-1,1-dióxido-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 132)

20 La 5-cloro-1,3-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-tioplan-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 130) (24,6 mg, 0,0459 mmol) obtenida en el ejemplo 125 se disolvió en diclorometano (2,0 ml). A esta se añadió ácido meta-cloroperbenzoico (24,0mg, 0,138 mmol) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2,8 h. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 30/1) para dar la 5-cloro-1,3-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-tioplan-1,1-dióxido-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 132) (18,6 mg, rendimiento: 71%).

25 ESIMS m/z : 570, 568 (M⁺H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,19-2,22 (m, 2H), 2,33-2,39 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 3,00-3,10 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 6,06 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 8,32 (s ancho, 1H).

Ejemplo 128

30 3,5-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-tioplan-1,1-dióxido-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-isoxazol-4-sulfonamida (compuesto 133)

35 De acuerdo con la etapa del ejemplo 127, usando la 3,5-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-tioplan-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}isoxazol-4-sulfonamida (compuesto 131) (27,0 mg, 0,0537 mmol) obtenida en el ejemplo 126 y disuelta en diclorometano (2,2 ml), y ácido meta-cloroperbenzoico (37,3 mg, 0,215 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3,3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 30/1) para dar la 3,5-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-tioplan-1,1-dióxido-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-isoxazol-4-sulfonamida (compuesto 133) (23,6 mg, rendimiento: 82%).

40 ESIMS m/z: 535 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,23-2,32 (m, 5H), 2,51 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 3,06-3,16 (m, 4H), 6,04 (m, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,71 (m, 2H).

Ejemplo 129

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(2-feniltiazol-5-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 134)

45 De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (10,0 mg, 0,251 mmol), tetrahydrofurano (2,5 ml), el compuesto EI (43,2 mg, 0,167 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (29,6 mg, 0,0835 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 5 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/acetona = 100/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(2-feniltiazol-5-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 134) (23,6 mg, rendimiento: 49%).

50 ESIMS m/z: 579, 577 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 7,18 (s ancho, 1H), 7,44-7,57 (m, 9H), 7,72 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,20 (s ancho, 1H), 8,49 (s ancho, 1H).

Ejemplo 130

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-indol-2-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 135)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (17,0 mg, 0,420 mmol), tetrahydrofurano (2 ml), el compuesto DQ (64,0 mg, 0,280 mmol) y N-(3-cloroquinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto AH) (40,0 mg, 0,140 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/acetona = 100/1) para dar la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-indol-2-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 135) (54,5 mg, rendimiento: 81%).

ESIMS m/z: 477 (M - H)⁻; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,10 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,98 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 6,91 (s, 1H), 7,09 (s ancho, 1H), 7,12 (dd, J = 6,9, 7,9 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 6,9, 8,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,86 (s ancho, 1H).

Ejemplo 131

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydrofuran-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 136)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (16,0 mg, 0,396 mmol), tetrahydrofurano (3,2 ml), el compuesto EJ (44,0 mg, 0,260 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (40,0 mg, 0,113 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 2,5 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 30/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydrofuran-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 136) (16,6 mg, rendimiento: 30%).

ESIMS m/z: 490, 488 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 1,90 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,76-4,14 (m, 4H), 6,11 (s ancho, 1H), 7,49-7,71 (m, 7H), 8,26 (s ancho, 1H), 8,53 (s ancho, 1H).

Ejemplo 132

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 137)

Se disolvió 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (73 mg, 0,21 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml). A esta se añadieron bencenosulfonamida (33 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (29 mg, 0,21 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 150°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se le añadió una disolución acuosa de ácido acético al 1% (20 ml), y el precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se sometió a purificación por suspensión usando metanol, para dar la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 137) (31 mg, 32%).

ESIMS m/z: 461 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,16 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,46-7,79 (m, 8H), 8,15-8,35 (m, 3H), 8,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 11,92 (s ancho, 1H).

Ejemplo 133

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 138)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (80 mg, 0,24 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), 2-clorobencenosulfonamida (45 mg, 0,24 mmol) y carbonato potásico (33 mg, 0,24 mmol), se obtuvo la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 138) (68 mg, rendimiento: 58%).

ESIMS m/z: 495 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,20 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 7,49-7,67 (m, 8H), 8,26-8,42 (m, 2H), 8,66 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H).

Ejemplo 134

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}piridina-3-sulfonamida (compuesto 139)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), compuesto FA (33 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1,5 h. Así, se obtuvo la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}piridina-3-sulfonamida (compuesto 139) (55 mg, rendimiento: 59%).

ESIMS m/z: 462 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 6,75 (q, J = 5,4 Hz, 1H), 7,29-8,05 (m, 8H), 8,45-8,91 (m, 4H), 9,45 (s ancho, 1H).

Ejemplo 135

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}tiofeno-2-sulfonamida (compuesto 140)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), tiofeno-2-sulfonamida (34 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1,5 h. Así, se obtuvo la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}tiofeno-2-sulfonamida (compuesto 140) (71 mg, rendimiento: 74%).

ESIMS m/z: 467 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 6,78 (q, J=5,4 Hz, 1H), 7,06-7,75 (m, 6H), 7,86-8,17 (m, 3H), 8,67 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H).

Ejemplo 136

5-cloro-1,3-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 141)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), compuesto FB (43 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1,5 h. Así, se obtuvo la 5-cloro-1,3-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 141) (67 mg, rendimiento: 70%).

ESIMS m/z: 513 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,68 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 6,80 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,34-7,80 (m, 5H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H).

Ejemplo 137

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (compuesto 142)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (100 mg, 0,29 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), 2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (66 mg, 0,29 mmol) y carbonato potásico (40 mg, 0,29 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Así, se obtuvo la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida (compuesto 142) (104 mg, rendimiento: 68%).

ESIMS m/z: 486 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 6,83 (q, J= 6,1 Hz, 1H), 7,12-8,12 (m, 10H), 8,66 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

Ejemplo 138

5-metil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-2-(trifluorometil)furan-3-sulfonamida (compuesto 143)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (73 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), compuesto FD (47 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1,5 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 50/1) para dar la 5-metil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-2-(trifluorometil)furan-3-sulfonamida (compuesto 143) (41 mg, 38%).

ESIMS m/z: 533 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,88 (s, 3H), 6,77 (s ancho, 1H), 7,21-7,76 (m, 5H), 7,95 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,68 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

Ejemplo 139

2-fluoro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 144)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (35 mg, 0,87 mmol), tetrahidrofurano (3 ml), el compuesto CB (78 mg, 0,44 mmol) y N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-2-fluorobencenosulfonamida (compuesto AE) (100 mg, 0,29 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 4 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 100/1) para dar la 2-fluoro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 144) (51 mg, rendimiento: 37%).

ESIMS m/z: 479 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 6,76 (s ancho, 1H), 7,11-7,74 (m, 9H), 7,96 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H).

Ejemplo 140

2-ciano-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 145)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70

mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), 2-cianobencenosulfonamida (38 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió a la misma una disolución acuosa de ácido acético al 1%, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato magnésico, y después el disolvente se separó por evaporación a presión reducida. El residuo se sometió a purificación por suspensión usando metanol, para dar la 2-ciano-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 145) (70 mg, 70%).

ESIMS m/z: 486 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 6,84 (s ancho, 1H), 7,35-8,30 (m, 10H), 8,70 (m, 1H), 8,98 (s, 1H).

10 Ejemplo 141

5-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}tiofeno-2-sulfonamida (compuesto 146)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), 5-clorotiofeno-2-sulfonamida (41 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1,5 h. Así, se obtuvo la 5-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}tiofeno-2-sulfonamida (compuesto 146) (61 mg, rendimiento: 59%).

ESIMS m/z: 501 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 6,77 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,20-7,89 (m, 6H), 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,67 (dd, J = 1,6, 4,9 Hz, 1H), 8,87 (s, J = 1,6 Hz, 1H).

Ejemplo 142

20 1-fenil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}metanosulfonamida (compuesto 147)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), α-toluenosulfonamida (35 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1,5 h. Así, se obtuvo la 1-fenil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}metanosulfonamida (compuesto 147) (56 mg, rendimiento: 57%).

25 ESIMS m/z: 475 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 5,04 (s, 2H), 6,70 (s ancho, 1H), 6,98-8,07 (m, 11H), 8,68 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H).

Ejemplo 143

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}metanosulfonamida (compuesto 148)

30 De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), metanosulfonamida (20 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1,5 h. Después, se llevó a cabo la purificación por suspensión usando éter isopropílico, para dar la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}metanosulfonamida (compuesto 148) (40 mg, rendimiento: 33%).

35 ESIMS m/z: 399 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 3,62 (s, 3H), 6,81 (s ancho, 1H), 7,73-8,01 (m, 6H), 8,68 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

Ejemplo 144

1,1,1-trifluoro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]-quinoxalin-2-il}metanosulfonamida (compuesto 149)

40 De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), trifluorometanosulfonamida (31 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió a la misma una disolución acuosa de ácido acético al 1%, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato magnésico anhidro y después el disolvente se separó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 20/1).
45 Después, la purificación por suspensión se llevó a cabo usando éter isopropílico, para dar la 1,1,1-trifluoro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]-quinoxalin-2-il}metanosulfonamida (compuesto 149) (13 mg, 14%).

ESIMS m/z: 453 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 6,73 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 7,35-7,79 (m, 5H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,69 (dd, J = 1,6, 4,9 Hz, 1H), 8,86 (s, J = 1,6 Hz, 1H).

Ejemplo 145

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}ciclopropanosulfonamida (compuesto 150)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), ciclopropanosulfonamida (25 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1,5 h. Así, se obtuvo la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}ciclopropanosulfonamida (compuesto 150) (21 mg, rendimiento: 24%).

ESIMS m/z: 425 (M⁺H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,06-1,69 (m, 5H), 6,83 (q, J = 6,2 Hz, 1H), 7,34-8,02 (m, 6H), 8,69 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H).

Ejemplo 146

10 N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida (compuesto 151)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), 2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida (50 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Así, se obtuvo la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida (compuesto 151) (26 mg, rendimiento: 23%).

ESIMS m/z: 545 (M⁺H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,19 (s ancho, 1H), 7,40-7,84 (m, 9H), 8,20-8,21 (m, 1H), 8,65 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H).

Ejemplo 147

3,5-dicloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 152)

20 De acuerdo con el ejemplo 140, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FE (47 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Así, se obtuvo la 3,5-dicloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 152) (69 mg, rendimiento: 56%).

25 ESIMS m/z: 530 (M⁺H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,15 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 7,49-7,75 (m, 5H), 7,98 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 8,25 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 1,6, 4,9 Hz, 1H), 9,03 (s, J = 1,6 Hz, 1H).

Ejemplo 148

3,5-difluoro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 153)

30 De acuerdo con el ejemplo 140, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FF (40 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Así, se obtuvo la 3,5-difluoro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 153) (20 mg, rendimiento: 20%).

ESIMS m/z: 497 (M⁺H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,15 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 7,48-7,77 (m, 6H), 7,86 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,25 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H).

Ejemplo 149

35 1,2-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-1H-imidazol-4-sulfonamida (compuesto 154)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (80 mg, 0,24 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FG (82 mg, 0,48 mmol) y carbonato potásico (66 mg, 0,48 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 10/1) para dar la 1,2-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-1H-imidazol-4-sulfonamida (compuesto 154) (15 mg, 13%).

40 ESIMS m/z: 479 (M⁺H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,27 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 7,15 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 7,46-7,69 (m, 4H), 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H).

Ejemplo 150

3,5-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}isoxazol-4-sulfonamida (compuesto 155)

45 De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (80 mg, 0,24 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FC (42 mg, 0,24 mmol) y carbonato potásico (33 mg, 0,24 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1,5 h. Así, se obtuvo la 3,5-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}isoxazol-4-sulfonamida (compuesto 155) (40 mg, rendimiento: 20%).

36%).

ESIMS m/z: 480 (M^+H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,49 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 7,18 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,49-7,75 (m, 5H), 8,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 9,07 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

Ejemplo 151

- 5 2-metil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 156)

De acuerdo con el ejemplo 140, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (85 mg, 0,25 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), o-toluenosulfonamida (43 mg, 0,25 mmol) y carbonato potásico (35 mg, 0,25 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1,5 h. Así, se obtuvo la 2-metil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 156) (81 mg, rendimiento: 69%).

- 10 ESIMS m/z: 475 (M^+H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,69 (s, 3H), 7,17 (s ancho, 1H), 7,31-7,69 (m, 8H), 8,17-8,40 (m, 2H), 8,65 (dd, J = 1,6, 4,9 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H).

Ejemplo 152

2-amino-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 157)

- 15 De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (85 mg, 0,25 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), 2-aminobencenosulfonamida (43 mg, 0,25 mmol) y carbonato potásico (35 mg, 0,25 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1,5 h. Así, se obtuvo la 2-amino-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 157) (70 mg, rendimiento: 59%).

- 20 ESIMS m/z: 476 (M^+H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 6,65 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,15-7,26 (m, 2H), 7,49-7,71 (m, 5H), 7,87 (dd, J = 1,6, 7,7 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 1,6, 4,9 Hz, 1H), 9,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

Ejemplo 153

2-metoxi-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 158)

- 25 De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), compuestos FH (39 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1,5 h. Así, se obtuvo la 2-metoxi-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 158) (22 mg, rendimiento: 22%).

ESIMS m/z: 491 (M^+H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 3,78 (s, 3H), 7,05-7,27 (m, 3H), 7,34-7,68 (m, 6H), 8,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H).

- 30 Ejemplo 154

2,3-dicloro-N-{3-[3-(piridin-3-il)propoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 159)

- 35 Se suspendió hidruro sódico al 60% (en aceite) (25 mg, 0,62 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). A esta se añadió 3-piridinapropanol (0,048 ml, 0,37 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min. A esta se añadió 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (100 mg, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después, se añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro amónico y acetato de etilo a la mezcla de reacción y el precipitado se recogió por filtración. El sólido obtenido se sometió a purificación por suspensión usando metanol, para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[3-(piridin-3-il)propoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 159) (77 mg, rendimiento: 63%).

- 40 ESIMS m/z: 490 (M^+H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,13 (quin, J = 6,8 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,34 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 6,99-7,23 (m, 3H), 7,26-7,49 (m, 3H), 7,63 (dd, J = 1,6, 7,7 Hz, 1H), 7,72 (dt, J = 1,6, 7,7 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 1,6, 7,7 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

Ejemplo 155

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}piridina-2-sulfonamida (compuesto 160)

- 45 De acuerdo con el ejemplo 140, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FI (33 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 0,5 h. Así, se obtuvo la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}piridina-2-sulfonamida (compuesto 160) (61 mg, rendimiento: 64%).

ESIMS m/z: 462 (M^+H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,18 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,46-7,71 (m, 6H), 8,18 (td, J =

1,6, 7,8 Hz, 1H), 8,30-8,39 (m, 2H), 8,64-8,68 (m, 2H), 9,09 (s, 1H).

Ejemplo 156

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}tiofeno-3-sulfonamida (compuesto 161)

- 5 De acuerdo con el ejemplo 140, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FJ (34 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Así, se obtuvo la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}tiofeno-3-sulfonamida (compuesto 161) (72 mg, rendimiento: 75%).

ESIMS m/z: 467 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,16 (q, J=7,1 Hz, 1H), 7,47-7,75 (m, 6H), 7,84-7,90 (m, 1H), 8,30 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,60-8,70 (m, 2H), 9,07 (s, 1H).

10 Ejemplo 157

2,5-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}tiofeno-3-sulfonamida (compuesto 162)

- 15 De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FK (43 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1,5 h. Así, se obtuvo la 2,5-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}tiofeno-3-sulfonamida (compuesto 162) (67 mg, rendimiento: 66%).

ESIMS m/z: 495 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,35 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 7,10-7,24 (m, 2H), 7,49-7,75 (m, 5H), 8,31 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 11,85 (s ancho, 1H).

Ejemplo 158

2,4-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}tiazol-5-sulfonamida (compuesto 163)

- 20 De acuerdo con el ejemplo 144, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FL (40 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 0,5 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol= de 100/1 a 20/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter isopropílico, para dar la 2,4-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}tiazol-5-sulfonamida (compuesto 163) (72 mg, 70%).

25 ESIMS m/z: 496 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,63 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 7,18 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 7,49-7,80 (m, 5H), 8,30 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H).

Ejemplo 159

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida (compuesto 164)

- 30 De acuerdo con el ejemplo 140, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FM (44 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 0,5 h. Así, se obtuvo la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida (compuesto 164) (72 mg, rendimiento: 68%).

- 35 ESIMS m/z: 517 (M⁺H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,18 (q, J=7,0 Hz, 1H), 7,45-7,71 (m, 6H), 7,90-7,97 (m, 1H), 8,06-8,14 (m, 2H), 8,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,65 (dd, J = 1,5, 4,9 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

Ejemplo 160

4-metil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-7-sulfonamida (compuesto 165)

- 40 De acuerdo con el ejemplo 140, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FN (47 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 0,5 h. Así, se obtuvo la 4-metil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-7-sulfonamida (compuesto 165) (40 mg, rendimiento: 37%).

- 45 ESIMS m/z: 532 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,93 (s, 3H), 3,26 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 4,26 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,16 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,38-7,69 (m, 6H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H).

Ejemplo 161

2,3-dicloro-N-{3-[2-(piridin-2-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 166)

De acuerdo con el ejemplo 154, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (31 mg, 0,77 mmol), tetrahidrofurano (2 ml), 2-piridinaetanol (47 mg, 0,38 mmol) y 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (100 mg, 0,25 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. Así, se obtuvo la 2,3-dicloro-N-{3-[2-(piridin-2-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 166) (60 mg, rendimiento: 51%).

ESIMS m/z: 476 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 3,29 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,68 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,98-7,48 (m, 7H), 7,62 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,73 (td, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

Ejemplo 162

2-cloro-N-{3-[2-metil-2-(piridin-3-il)propoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 167)

De acuerdo con el ejemplo 154, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (28 mg, 0,70 mmol), tetrahidrofurano (2 ml), el compuesto EK (64 mg, 0,42 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (100 mg, 0,28 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. Así, se obtuvo la 2-cloro-N-{3-[2-metil-2-(piridin-3-il)propoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 167) (101 mg, rendimiento: 77%).

ESIMS m/z: 469 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,51 (s, 6H), 4,50 (s, 2H), 7,24 (dd, J = 4,8, 8,1 Hz, 1H), 7,40-7,49 (m, 2H), 7,54-7,66 (m, 5H), 7,91 (dt, J = 1,8, 8,1 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 1,8, 8,1 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

Ejemplo 163

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}propano-2-sulfonamida (compuesto 168)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FO (25 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 0,5 h. Así, se obtuvo la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}propano-2-sulfonamida (compuesto 168) (32 mg, rendimiento: 37%).

ESIMS m/z: 427 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,30-1,47 (m, 6H), 4,24 (m, 1H), 7,19 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 7,47-7,88 (m, 5H), 8,23-7,42 (m, 1H), 8,65 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H).

Ejemplo 164

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}ciclopentanosulfonamida (compuesto 169)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FP (31 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 0,5 h. Así, se obtuvo la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}ciclopentanosulfonamida (compuesto 169) (33 mg, rendimiento: 36%).

ESIMS m/z: 453 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,49-2,22 (m, 8H), 4,55 (s ancho, 1H), 7,20 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 7,46-7,90 (m, 5H), 8,34 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 1,3, 4,6 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H).

Ejemplo 165

5-cloro-1,3-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 170)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-etoxi]quinoxalina (compuesto BK) (70 mg, 0,20 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FB (43 mg, 0,20 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,20 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1,5 h. Así, se obtuvo la 5-cloro-1,3-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 170) (21 mg, rendimiento: 20%).

ESIMS m/z: 516 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,38 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 7,04 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,41-7,65 (m, 4H), 7,79 (s, 1H).

Ejemplo 166

3,5-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il}isoxazol-4-sulfonamida (compuesto 171)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-etoxi]quinoxalina (compuesto BK) (70 mg, 0,20 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FC (36 mg, 0,20 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,20 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 0,5 h. Así, se obtuvo la 3,5-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il}isoxazol-4-sulfonamida (compuesto 171) (16 mg, rendimiento: 16%).

ESIMS m/z: 483 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,32 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,05 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 7,34-7,61 (m, 5H), 8,05 (s, 1H).

Ejemplo 167

2-cloro-N-{3-[1,1,1-trifluoro-4-(piridin-3-il)butan-2-il-oxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 172)

Se suspendió hidruro sódico al 60% (en aceite) (25 mg, 0,62 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). A esta se añadió el compuesto EL (0,048 ml, 0,37 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min. A esta se añadió 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (88 mg, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 1/33). Después, la purificación por suspensión se llevó a cabo usando éter isopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[1,1,1-trifluoro-4-(piridin-3-il)butan-2-il-oxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 172) (45 mg, rendimiento: 35%).

ESIMS m/z: 523 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,17-2,44 (m, 2H), 2,67-2,87 (m, 2H), 5,96-6,11 (m, 1H), 7,32 (dd, J = 4,8, 7,7 Hz, 1H), 7,47-7,74 (m, 8H), 8,33-8,46 (m, 3H).

Ejemplo 168

1-(2-clorofenil)-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}metanosulfonamida (compuesto 173)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FQ (42 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Así, se obtuvo la 1-(2-clorofenil)-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}metanosulfonamida (compuesto 173) (53 mg, rendimiento: 51%).

ESIMS m/z: 509 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 5,23 (s, 2H), 7,20 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 7,33-7,79 (m, 8H), 7,89 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H).

Ejemplo 169

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-N',N'-dimetil-diamida sulfúrica (compuesto 174)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FR (26 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Así, se obtuvo la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-N',N'-dimetil-diamida sulfúrica (compuesto 174) (28 mg, rendimiento: 32%).

ESIMS m/z: 428 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,99 (s, 6H), 7,21 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 7,47-7,86 (m, 5H), 8,37 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 11,17 (s ancho, 1H).

Ejemplo 170

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 175)

De acuerdo con el ejemplo 167, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (24 mg, 0,59 mmol), tetrahidrofurano (2 ml), el compuesto DK (53 mg, 0,30 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (70 mg, 0,20 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 60°C durante 4 h. Después, se llevó a cabo la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 175) (54 mg, rendimiento: 56%).

ESIMS m/z: 498 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 3,92 (s, 3H), 7,15 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 7,39-7,68 (m, 8H), 8,03 (s, 1H), 8,26-8,35 (m, 1H).

Ejemplo 171

2-cloro-N-{3-[2-metil-3-(piridin-3-il)propoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 176)

De acuerdo con el ejemplo 167, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (26 mg, 0,66 mmol), tetrahydrofurano (2 ml), el compuesto EM (51 mg, 0,34 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (80 mg, 0,22 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando éter isopropílico, para dar la 2-cloro-N-{3-[2-metil-3-(piridin-3-il)propoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 176) (22 mg, rendimiento: 21%).

ESIMS m/z: 469 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,24-2,68 (m, 2H), 2,87-3,02 (m, 1H), 4,28 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,27-7,73 (m, 9H), 8,29-8,51 (m, 3H).

Ejemplo 172

2-cloro-N-{3-[3-(piridin-3-il)butoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 177)

De acuerdo con el ejemplo 167, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (26 mg, 0,66 mmol), tetrahydrofurano (2 ml), el compuesto EN (51 mg, 0,34 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (80 mg, 0,22 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[3-(piridin-3-il)butoxi]quinoxalin-2-il}-bencenosulfonamida (compuesto 177) (51 mg, rendimiento: 49%).

ESIMS m/z: 469 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,29 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,02-2,25 (m, 2H), 3,01-3,18 (m, 1H), 4,17-4,44 (m, 2H), 7,28-7,77 (m, 9H), 8,28-8,51 (m, 3H).

Ejemplo 173

3,5-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tiazol-5-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}isoxazol-4-sulfonamida (compuesto 178)

De acuerdo con el ejemplo 167, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (24 mg, 0,60 mmol), tetrahydrofurano (2 ml), el compuesto DL (57 mg, 0,30 mmol) y N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida (compuesto AG) (70 mg, 0,20 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 60°C durante 3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 33/1) para dar la 3,5-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tiazol-5-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}isoxazol-4-sulfonamida (compuesto 178) (9,8 mg, rendimiento: 10%).

ESIMS m/z: 486 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,56 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 7,37-8,04 (m, 5H), 8,23 (s, 1H), 8,92 (s, 1H).

Ejemplo 174

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 179)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FS (25 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 0,5 h. Así, se obtuvo la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 179) (28 mg, rendimiento: 33%).

ESIMS m/z: 427 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,01 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,76-1,88 (m, 2H), 3,73 (s ancho, 2H), 7,20 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 4,8, 7,7 Hz, 1H), 7,56-7,77 (m, 3H), 7,78-7,88 (m, 1H), 8,33 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 11,38 (s ancho, 1H).

Ejemplo 175

2-metil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 180)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FT (28 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 0,5 h. Así, se obtuvo la 2-metil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 180) (47 mg, rendimiento: 52%).

ESIMS m/z: 441 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,08 (dd, J = 6,8, 12,6 Hz, 6H), 2,19-2,37 (m, 1H), 3,56-3,79 (m, 2H), 7,20 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 4,8, 7,7 Hz, 1H), 7,56-7,88 (m, 4H), 8,34 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 11,41 (s ancho, 1H).

Ejemplo 176

3-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 181)

De acuerdo con el ejemplo 140, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FU (39 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Así, se obtuvo la 3-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 181) (70 mg, rendimiento: 70%).

ESIMS m/z: 495 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,16 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,48-7,80 (m, 7H), 8,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,24 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

Ejemplo 177

10 4-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 182)

De acuerdo con el ejemplo 140, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FV (39 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Así, se obtuvo la 4-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 182) (59 mg, rendimiento: 58%).

15 ESIMS m/z: 495 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,17 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,48-7,83 (m, 7H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

Ejemplo 178

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}ciclohexanosulfonamida (compuesto 183)

20 De acuerdo con el ejemplo 140, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FW (34 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Así, se obtuvo la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}ciclohexanosulfonamida (compuesto 183) (52 mg, rendimiento: 54%).

25 ESIMS m/z: 467 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,13-1,41 (m, 3H), 1,47-1,69 (m, 3H), 1,76-1,93 (m, 2H), 2,06-2,27 (m, 2H), 7,19 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 4,8, 7,7 Hz, 1H), 7,56-7,75 (m, 3H), 7,80-7,89 (m, 1H), 8,34 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 11,31 (s ancho, 1H).

Ejemplo 179

5-cloro-1,3-dimetil-N-[3-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-etoxi)quinoxalin-2-il]-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 184)

30 De acuerdo con el ejemplo 167, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23 mg, 0,56 mmol), tetrahidrofurano (2 ml), alcohol α-(trifluorometil)bencílico (50 mg, 0,28 mmol) y 5-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto AF) (70 mg, 0,19 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 60°C durante 6 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 5-cloro-1,3-dimetil-N-[3-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-etoxi)quinoxalin-2-il]-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 184) (16 mg, rendimiento: 17%).

35 ESIMS m/z: 512 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,50 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 7,04 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 7,39-7,73 (m, 7H), 7,82-7,95 (m, 2H), 12,24 (s ancho, 1H).

Ejemplo 180

3,5-dimetil-N-[3-(2,2,2-trifluoro-1-feniletotoxi)-quinoxalin-2-il]isoxazol-4-sulfonamida (compuesto 185)

40 De acuerdo con el ejemplo 167, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (25 mg, 0,62 mmol), tetrahidrofurano (2 ml), alcohol α-(trifluorometil)bencílico (55 mg, 0,31 mmol) y N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida (compuesto AG) (70 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 60°C durante 6 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 3,5-dimetil-N-[3-(2,2,2-trifluoro-1-feniletotoxi)-quinoxalin-2-il]isoxazol-4-sulfonamida (compuesto 185) (21 mg, rendimiento: 21%).

45 ESIMS m/z: 479 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,49 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 7,03 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 7,39-7,73 (m, 7H), 7,80-7,90 (m, 2H).

Ejemplo 181

5-cloro-1,3-dimetil-N-[3-[2,2,2-trifluoro-1-(tiazol-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il]-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 186)

De acuerdo con el ejemplo 167, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (30 mg, 0,75 mmol), tetrahidrofurano (2

ml), el compuesto DL (103 mg, 0,56 mmol) y 5-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto AF) (70 mg, 0,19 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 5 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 33/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 5-cloro-1,3-dimetil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tiazol-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 186) (36 mg, rendimiento: 37%).

ESIMS m/z: 519 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,48 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 7,50-7,78 (m, 5H), 8,41 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 12,20 (s ancho, 1H).

Ejemplo 182

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}butano-2-sulfonamida (compuesto 187)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FX (28 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Así, se obtuvo la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}butano-2-sulfonamida (compuesto 187) (18 mg, rendimiento: 20%).

ESIMS m/z: 441 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 0,92-1,12 (m, 3H), 1,30-1,44 (m, 3H), 1,50-1,75 (m, 1H), 1,93-2,16 (m, 1H), 3,92-4,18 (m, 1H), 7,20 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 7,47-7,87 (m, 5H), 8,27-8,44 (m, 1H), 8,65 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H).

Ejemplo 183

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}morfolina-4-sulfonamida (compuesto 188)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FY (34 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Así, se obtuvo la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}morfolina-4-sulfonamida (compuesto 188) (46 mg, rendimiento: 48%).

ESIMS m/z: 470 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 3,21-3,36 (m, 2H), 3,56-3,69 (m, 2H), 3,76-3,89 (m, 4H), 6,82 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 7,32-7,84 (m, 5H), 7,91-8,03 (m, 1H), 8,68 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 11,22 (s ancho, 1H).

Ejemplo 184

N-ciclopropil-N'-(3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il)diamida sulfúrica (compuesto 189)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FZ (28 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Así, se obtuvo la N-ciclopropil-N'-(3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il)diamida sulfúrica (compuesto 189) (32 mg, rendimiento: 35%).

ESIMS m/z: 440 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 0,63-0,91 (m, 4H), 2,34-2,47 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 6,83 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,0, 7,7 Hz, 1H), 7,50-8,03 (m, 5H), 8,69 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H).

Ejemplo 185

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}etanosulfonamida (compuesto 190)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto GA (22 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Así, se obtuvo la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}etanosulfonamida (compuesto 190) (32 mg, rendimiento: 38%).

ESIMS m/z: 413 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,33 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,53 (s ancho, 2H), 7,20 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 4,8, 7,9 Hz, 1H), 7,57-7,77 (m, 3H), 7,79-7,87 (m, 1H), 8,34 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 11,38 (s ancho, 1H).

Ejemplo 186

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}butano-1-sulfonamida (compuesto 191)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (70 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto GB (28 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Así, se obtuvo la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}butano-1-sulfonamida (compuesto 191) (31 mg, rendimiento: 34%).

ESIMS m/z: 441 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,36-1,52 (m, 2H), 1,70-1,86 (m,

2H), 3,76 (s ancho, 2H), 7,20 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 4,8, 8,1 Hz, 1H), 7,57-7,77 (m, 3H), 7,79-7,87 (m, 1H), 8,34 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 11,39 (s ancho, 1H).

Ejemplo 187

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 192)

- 5 De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)etoxi]quinoxalina (compuesto BM) (77 mg, 0,19 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FS (37 mg, 0,19 mmol) y carbonato potásico (26 mg, 0,19 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 2 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando metanol, para dar la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 192) (41 mg, 39%).

ESIMS m/z: 441 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,03 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,76-1,90 (m, 2H), 3,73 (s ancho, 2H), 7,14 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54-7,90 (m, 4H), 8,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 11,43 (s ancho, 1H).

Ejemplo 188

- 15 2,2,2-trifluoro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}etanosulfonamida (compuesto 193)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalina (compuesto BJ) (34 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto GC (34 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 10/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 2,2,2-trifluoro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}etanosulfonamida (compuesto 193) (7,2 mg, 8%).

ESIMS m/z: 467 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 4,38 (s ancho, 2H), 6,76 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,8, 8,1 Hz, 1H), 7,48-8,04 (m, 5H), 8,68 (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

Ejemplo 189

- 25 N-propil-N'-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}diamida sulfúrica (compuesto 194)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalina (compuesto BJ) (73 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto GD (28 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 15/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando metanol, para dar la N-propil-N'-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}diamida sulfúrica (compuesto 194) (19 mg, 21%).

ESIMS m/z: 442 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 0,93 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,53-1,69 (m, 2H), 3,09 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 5,69 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 6,82 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,8, 8,1 Hz, 1H), 7,47-7,93 (m, 4H), 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,69 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

- 35 Ejemplo 190

N-etil-N'-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}diamida sulfúrica (compuesto 195)

De acuerdo con el ejemplo 140, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalina (compuesto BJ) (73 mg, 0,21 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto GE (26 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (28 mg, 0,21 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 20/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando metanol, para dar la N-etil-N'-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}diamida sulfúrica (compuesto 195) (38 mg, 23%).

ESIMS m/z: 428 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,19 (quin, J = 7,1 Hz, 2H), 5,64 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,82 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,9, 7,9 Hz, 1H), 7,48-7,87 (m, 4H), 7,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,68 (dd, J = 1,6, 4,9 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

Ejemplo 191

N-{3-[1-(2-clorotiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 196)

De acuerdo con el ejemplo 140, usando 2-cloro-5-[1-(3-cloroquinoxalin-2-iloxi)-2,2,2-trifluoroetil]tiazol (compuesto BL) (70 mg, 0,18 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FS (24 mg, 0,18 mmol) y carbonato potásico (26 mg, 0,18 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 2 h. Después, se llevó a cabo la

purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 to 3/1) para dar la N-{3-[1-(2-clorotiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 196) (22 mg, 26%).

ESIMS m/z: 467 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,12 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,90-2,08 (m, 2H), 3,72-3,83 (m, 2H), 7,10 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 7,50-7,97 (m, 5H), 11,56 (s ancho, 1H).

5 Ejemplo 192

N-{3-[1-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-2,2,2-trifluoro-etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 197)

De acuerdo con el ejemplo 140, usando 1-{4-[1-(3-cloroquinoxalin-2-iloxi)-2,2,2-trifluoroetil]-fenil}-N,N-dimetilmetanamina (compuesto BN) (90 mg, 0,23 mmol), dimetilsulfóxido (2,6 ml), el compuesto FS (28 mg, 0,23 mmol) y carbonato potásico (31 mg, 0,23 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 4 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 1/1), se llevó a cabo además la purificación por HPLC preparativa (sistema de acetonitrilo/agua) para dar la N-{3-[1-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 197) (13 mg, 12%).

ESIMS m/z: 483 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,03 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,69 (s, 6H), 4,29 (s, 2H), 7,14 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 7,55-8,06 (m, 8H), 10,39 (s ancho, 1H).

15 Ejemplo 193

N-{3-[1-(2-clorotiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetoxi]-quinoxalin-2-il}-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida (compuesto 198)

De acuerdo con el ejemplo 140, usando 2-cloro-5-[1-(3-cloroquinoxalin-2-iloxi)-2,2,2-trifluoroetil]tiazol (compuesto BL) (70 mg, 0,18 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), el compuesto FC (32 mg, 0,18 mmol) y carbonato potásico (26 mg, 0,18 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/1) para dar la N-{3-[1-(2-clorotiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetoxi]-quinoxalin-2-il}-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida (compuesto 198) (32 mg, 34%).

ESIMS m/z: 520 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,61 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 7,10 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,51-7,10 (m, 5H), 11,52 (s ancho, 1H).

25 Ejemplo 194

5-cloro-N-{3-[1-(2-clorotiazol-5-il)-2,2,2-trifluoro-etoxi]quinoxalin-2-il}-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 199)

De acuerdo con el ejemplo 140, usando 2-cloro-5-[1-(3-cloroquinoxalin-2-iloxi)-2,2,2-trifluoroetil]tiazol (compuesto BL) (120 mg, 0,31 mmol), dimetilsulfóxido (3,4 ml), el compuesto FB (66 mg, 0,31 mmol) y carbonato potásico (43 mg, 0,31 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 2 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando hexano, para dar la 5-cloro-N-{3-[1-(2-clorotiazol-5-il)-2,2,2-trifluoro-etoxi]quinoxalin-2-il}-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 199) (29 mg, 17%).

ESIMS m/z: 534 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,49 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 7,50-7,84 (m, 5H), 8,23 (s, 1H), 12,15 (s ancho, 1H).

Ejemplo 195

5-cloro-N-{3-[1-(4-cianofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi]-quinoxalin-2-il}-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 200)

De acuerdo con el ejemplo 140, usando 4-[1-(3-cloroquinoxalin-2-iloxi)-2,2,2-trifluoroetil]-benzonitrilo (compuesto BO) (100 mg, 0,27 mmol), dimetilsulfóxido (2,8 ml), el compuesto FB (58 mg, 0,27 mmol) y carbonato potásico (37 mg, 0,27 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 2 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 3/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 5-cloro-N-{3-[1-(4-cianofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi]-quinoxalin-2-il}-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 200) (32 mg, 22%).

ESIMS m/z: 537 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,52 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 7,23 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 7,49-7,77 (m, 4H), 7,95-8,23 (m, 4H), 12,24 (s ancho, 1H).

Ejemplo 196

N-{3-[1-(4-cianofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi]quinoxalin-2-il}-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida (compuesto 201)

De acuerdo con el ejemplo 140, usando 4-[1-(3-cloroquinoxalin-2-iloxi)-2,2,2-trifluoroetil]-benzonitrilo (compuesto BO) (100 mg, 0,27 mmol), dimetilsulfóxido (2,8 ml), el compuesto FC (48 mg, 0,27 mmol) y carbonato potásico (37

mg, 0,27 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 2 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 4/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando metanol, para dar la N-{3-[1-(4-cianofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi]quinoxalin-2-il}-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida (compuesto 201) (27 mg, 20%).

- 5 ESIMS m/z: 504 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,52 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 7,21 (q, J = 6,8 Hz, 1H) 7,52-7,74 (m, 4H), 7,95-8,15 (m, 4H).

Ejemplo 197

N-{3-[1-(4-cianofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 202)

- 10 De acuerdo con el ejemplo 140, usando 4-[1-(3-cloroquinoxalin-2-iloxi)-2,2,2-trifluoroetil]-benzonitrilo (compuesto BO) (100 mg, 0,27 mmol), dimetilsulfóxido (2,8 ml), el compuesto FS (37 mg, 0,27 mmol) y carbonato potásico (37 mg, 0,27 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 5/1) para dar la N-{3-[1-(4-cianofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 202) (27 mg, 22%).

- 15 ESIMS m/z: 451 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,02 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,73-1,93 (m, 2H), 3,64-3,84 (m, 2H), 7,23 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 7,52-7,74 (m, 3H), 7,80-7,88 (m, 1H), 7,94-8,04 (m, 2H), 8,07-8,19 (m, 2H), 11,45 (s ancho, 1H).

Ejemplo 198

5-cloro-N-{3-[1-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi]quinoxalin-2-il}-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 203)

- 20 De acuerdo con el ejemplo 140, usando 1-{4-[1-(3-cloroquinoxalin-2-iloxi)-2,2,2-trifluoroetil]-fenil}-N,N-dimetilmetanamina (compuesto BN) (90 mg, 0,23 mmol), dimetilsulfóxido (2,6 ml), el compuesto FB (48 mg, 0,23 mmol) y carbonato potásico (31 mg, 0,23 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 3,5 h. Después, se llevó a cabo la purificación por HPLC preparativa (sistema de acetonitrilo/agua) para dar la 5-cloro-N-{3-[1-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-2,2,2-trifluoroetoxi]quinoxalin-2-il}-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto 203) (40 mg, 31%).

ESIMS m/z: 570 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,64 (s, 3H), 2,75 (s, 6H), 3,78 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 6,79 (s ancho, 1H), 7,45-7,78 (m, 8H).

ESIMS m/z: 570 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,64 (s, 3H), 2,75 (s, 6H), 3,78 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 6,79 (s ancho, 1H), 7,45-7,78 (m, 8H).

- 30 Ejemplo 199

N-{3-[1-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-2,2,2-trifluoro-etoxi]quinoxalin-2-il}-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida (compuesto 204)

- 35 De acuerdo con el ejemplo 140, usando 1-{4-[1-(3-cloroquinoxalin-2-iloxi)-2,2,2-trifluoroetil]-fenil}-N,N-dimetilmetanamina (compuesto BN) (90 mg, 0,23 mmol), dimetilsulfóxido (2,6 ml), el compuesto FC (40 mg, 0,23 mmol) y carbonato potásico (31 mg, 0,23 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 3,5 h. Después, se llevó a cabo la purificación por HPLC preparativa (sistema de acetonitrilo/agua) para dar la N-{3-[1-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-2,2,2-trifluoro-etoxi]quinoxalin-2-il}-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida (compuesto 204) (23 mg, 19%).

- 40 ESIMS m/z: 536 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,52 (s, 3H), 2,69 (s, 6H), 2,85 (s, 3H), 4,28 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,12 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 7,52-7,75 (m, 6H), 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 10,31 (s ancho, 1H).

Ejemplo 200

N-{3-[1-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-2,2,2-trifluoro-etoxi]quinoxalin-2-il}-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida (compuesto 205)

- 45 De acuerdo con el ejemplo 144, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (100 mg, 0,29 mmol), dimetilsulfóxido (2,8 ml), el compuesto GF (45 mg, 0,29 mmol) y carbonato potásico (41 mg, 0,29 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando un disolvente mezcla de éter isopropílico y hexano, para dar la N-{3-[1-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-2,2,2-trifluoro-etoxi]quinoxalin-2-il}-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida (compuesto 205) (40 mg, 30%).

ESIMS m/z: 458 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 3,16 (s, 3H), 3,31 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 5,0 Hz, 2H),

6,20 (s, 1H), 6,82 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,6, 7,9 Hz, 1H), 7,47-7,63 (m, 2H), 7,65-7,88 (m, 2H), 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,68 (dd, J = 1,7, 4,6 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

Ejemplo 201

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-N'-(3-metoxipropil)-diamida sulfúrica (compuesto 206)

- 5 De acuerdo con el ejemplo 144, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (90 mg, 0,26 mmol), dimetilsulfóxido (2,6 ml), el compuesto GG (45 mg, 0,26 mmol) y carbonato potásico (36 mg, 0,26 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando un disolvente mezcla de éter isopropílico y hexano, para dar la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-N'-(3-metoxipropil)-diamida sulfúrica (compuesto 206) (45 mg, 37%).

ESIMS m/z: 472 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,66 (quin, J = 6,1 Hz, 2H), 2,98-3,10 (m, 5H), 3,25 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 7,21 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 7,47-7,75 (m, 5H), 7,94 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 1,3, 4,6 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 11,18 (s ancho, 1H).

Ejemplo 202

- 15 N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-N'-(2-etoxietil)-diamida sulfúrica (compuesto 207)

De acuerdo con el ejemplo 144, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (90 mg, 0,26 mmol), dimetilsulfóxido (2,6 ml), el compuesto GH (45 mg, 0,26 mmol) y carbonato potásico (36 mg, 0,26 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando un disolvente mezcla de éter isopropílico y hexano, para dar la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-N'-(2-etoxietil)-diamida sulfúrica (compuesto 207) (48 mg, 39%).

ESIMS m/z: 472 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 0,78 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 3,08-3,24 (m, 4H), 3,40 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 7,22 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,34-7,74 (m, 5H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 11,26 (s ancho, 1H).

- 25 Ejemplo 203

4-(N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}sulfamoil)fenetilcarbamato de terc-butilo (compuesto 208)

De acuerdo con el ejemplo 144, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (150 mg, 0,44 mmol), dimetilsulfóxido (4,2 ml), el compuesto GI (132 mg, 0,44 mmol) y carbonato potásico (61 mg, 0,44 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1,5 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando metanol, para dar el 4-(N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}sulfamoil)fenetilcarbamato de terc-butilo (compuesto 208) (176 mg, 67%).

ESIMS m/z: 604 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,18 (s, 9H), 2,75 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,16 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,17 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 7,38-7,71 (m, 6H), 7,79 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 11,83 (s ancho, 1H).

Ejemplo 204

4-(2-aminoetil)-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 209)

Se disolvió 4-(N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}sulfamoil)fenetilcarbamato de terc-butilo (compuesto 208) en diclorometano (2 ml). A este se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente en la mezcla de reacción se separó por evaporación a presión reducida, y se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/metanol = de 1/0 a 5/1) para dar la 4-(2-aminoetil)-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 209) (48 mg, 90%).

ESIMS m/z: 504 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,87-2,98 (m, 2H), 3,00-3,14 (m, 2H), 7,16 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,46-7,89 (m, 9H), 8,18 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 1,7, 4,6 Hz, 1H), 9,06 (s, 1H).

Ejemplo 205

N-{3-[2-metil-1-(piridin-3-il)propoxi]quinoxalin-2-il}-propano-1-sulfonamida (compuesto 210)

De acuerdo con el ejemplo 140, usando 2-cloro-3-[2-metil-1-(piridin-3-il)propoxi]quinoxalina (compuesto BP) (160 mg, 0,51 mmol), dimetilsulfóxido (4 ml), el compuesto FS (63 mg, 0,51 mmol) y carbonato potásico (70 mg, 0,51 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando un disolvente mezcla de éter isopropílico y hexano, para dar la N-{3-[2-metil-1-(piridin-3-il)propoxi]quinoxalin-2-il}-propano-1-sulfonamida (compuesto 210) (45 mg, 37%).

mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 2,5 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/1) para dar la N-{3-[2-metil-1-(piridin-3-il)propoxi]quinoxalin-2-il}-propano-1-sulfonamida (compuesto 210) (104 mg, 51%).

5 ESIMS m/z: 401 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 0,84 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,70-1,90 (m, 2H), 2,29-2,46 (m, 1H), 3,60-3,83 (m, 2H), 5,99 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32-7,80 (m, 5H), 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 11,06 (s ancho, 1H).

Ejemplo 206

1-óxido de 3-{2-metil-1-[3-(propilsulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-propil}piridina (compuesto 211)

10 La N-{3-[2-metil-1-(piridin-3-il)propoxi]quinoxalin-2-il}-propano-1-sulfonamida (compuesto 210) (67 mg, 0,17 mmol) obtenida en el ejemplo 205 se disolvió en diclorometano (3,3 ml). A esta se añadió ácido meta-cloroperbenzoico (96 mg, 0,42 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se sometió a purificación por suspensión usando éter isopropílico, para dar el 1-óxido de 3-{2-metil-1-[3-

15 (propilsulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-propil}piridina (compuesto 211) (53 mg, rendimiento: 77%).

ESIMS m/z: 417 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,96-1,11 (m, 6H), 1,69-1,93 (m, 2H), 2,24-2,43 (m, 1H), 3,64-3,84 (m, 2H), 6,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,36-7,83 (m, 6H), 8,13 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 11,09 (s ancho, 1H).

Ejemplo 207

20 N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-N'-[2-(terc-butoxicarbonilamino)etil]-diamida sulfúrica (compuesto 212)

De acuerdo con el ejemplo 144, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (160 mg, 0,47 mmol), dimetilsulfóxido (4 ml), el compuesto GJ (113 mg, 0,47 mmol) y carbonato potásico (65 mg, 0,41 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 20/1) para dar la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-N'-[2-(terc-butoxicarbonilamino)etil]-diamida sulfúrica (compuesto 212) (123 mg, 48%).

25 ESIMS m/z: 543 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,19 (s, 9H), 2,94-3,18 (m, 4H), 6,74 (s ancho, 1H), 7,13-7,31 (m, 1H), 7,38-7,80 (m, 5H), 7,96 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 11,26 (s ancho, 1H).

Ejemplo 208

N-{3-[2-metil-1-(piridin-3-il)propoxi]quinoxalin-2-il}-N'-propil-diamida sulfúrica (compuesto 213)

35 De acuerdo con el ejemplo 140, usando 2-cloro-3-[2-metil-1-(piridin-3-il)propoxi]quinoxalina (compuesto BP) (160 mg, 0,51 mmol), dimetilsulfóxido (4 ml), el compuesto GD (70 mg, 0,51 mmol) y carbonato potásico (70 mg, 0,51 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 4 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 3/1) para dar la N-{3-[2-metil-1-(piridin-3-il)propoxi]quinoxalin-2-il}-N'-propil-diamida sulfúrica (compuesto 213) (55 mg, 26%).

40 ESIMS m/z: 416 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 0,74 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,31-1,49 (m, 2H), 2,30-2,44 (m, 1H), 2,83-2,99 (m, 2H), 5,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29-7,66 (m, 5H), 7,83 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 10,77 (s ancho, 1H).

Ejemplo 209

1-óxido de 3-{2-metil-1-[3-(N-propilsulfamoilamino)quinoxalin-2-il-oxi]propil}piridina (compuesto 214)

45 De acuerdo con el ejemplo 206, usando N-{3-[2-metil-1-(piridin-3-il)propoxi]quinoxalin-2-il}-N'-propil-diamida sulfúrica (compuesto 213) (41 mg, 0,098 mmol) obtenido en el ejemplo 208, diclorometano (2 ml) y ácido meta-cloroperbenzoico (57 mg, 0,25 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 20/1) para dar el 1-óxido de 3-{2-metil-1-[3-(Npropilsulfamoilamino)quinoxalin-2-il-oxi]propil}piridina (compuesto 214) (45 mg, 99%).

50 ESIMS m/z: 431 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 0,74 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,33-1,49 (m, 2H), 2,21-2,38 (m, 1H), 2,85-2,99 (m, 2H), 5,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32-7,67 (m, 6H), 7,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,83 (s ancho, 1H).

Ejemplo 210

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 215)

De acuerdo con el ejemplo 140, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-etoxi]quinoxalina (compuesto BQ) (100 mg, 0,29 mmol), dimetilsulfóxido (2,8 ml), el compuesto FS (36 mg, 0,29 mmol) y carbonato potásico (40 mg, 0,29 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 3/1) para dar la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 215) (64 mg, 51%).

ESIMS m/z: 434 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,36-1,97 (m, 8H), 2,26-2,47 (m, 1H), 3,58-4,02 (m, 4H), 5,94-6,13 (m, 1H), 7,56-7,91 (m, 4H), 11,18 (s ancho, 1H).

Ejemplo 211

N-propil-N'-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}diamida sulfúrica (compuesto 216)

De acuerdo con el ejemplo 140, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-etoxi]quinoxalina (compuesto BQ) (100 mg, 0,29 mmol), dimetilsulfóxido (2,8 ml), el compuesto GD (40 mg, 0,29 mmol) y carbonato potásico (40 mg, 0,29 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 3/1) para dar la N-propil-N'-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}diamida sulfúrica (compuesto 216) (21 mg, 16%).

ESIMS m/z: 449 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 0,77 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,31-1,75 (m, 6H), 2,26-2,48 (m, 1H), 2,83-3,01 (m, 2H), 3,24-3,41 (m, 2H), 3,79-3,96 (m, 2H), 5,92-6,10 (m, 1H), 7,45-8,01 (m, 4H), 10,91 (s ancho, 1H).

Ejemplo 212

1-óxido de 3-{2,2,2-trifluoro-1-[3-(propilsulfonamida)quinoxalin-2-il-oxi]etil}piridina (compuesto 217)

De acuerdo con el ejemplo 206, usando la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 179) (53 mg, 0,12 mmol) obtenida en el ejemplo 174, diclorometano (2,5 ml) y ácido meta-cloroperbenzoico (53 mg, 0,31 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 20/1) para dar el 1-óxido de 3-{2,2,2-trifluoro-1-[3-(propilsulfonamida)quinoxalin-2-il-oxi]etil}piridina (compuesto 217) (51 mg, 94%).

ESIMS m/z: 443 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,82-2,02 (m, 2H), 3,54-3,93 (m, 2H), 2,26-2,48 (m, 1H), 2,83-3,01 (m, 2H), 3,24-3,41 (m, 2H), 3,79-3,96 (m, 2H), 5,92-6,10 (m, 1H), 7,45-8,01 (m, 4H), 10,91 (s ancho, 1H).

Ejemplo 213

2,3-dicloro-N-{3-[(piridin-3-il)metilamino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 218)

Se disolvieron 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (71,0 mg, 0,183 mmol) y 3-(aminometil)piridina (20,5 µl, 0,201 mmol) en tolueno (1,0 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 125°C durante 10 h. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 1/1). Además, se llevó a cabo la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[(piridin-3-il)metilamino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 218) (26,6 mg, rendimiento: 32%).

ESIMS m/z: 460 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 4,65 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,22-7,36 (m, 3H), 7,44 (dd, J = 1,5, 7,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 7,7, 8,0 Hz, 1H), 7,76-7,82 (m, 2H), 7,92 (dd, J = 1,5, 8,0 Hz, 1H), 8,07 (t ancho, J = 6,2 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 0,7, 8,1 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 1,5, 8,7 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

Ejemplo 214

2,3-dicloro-N-{3-[1-(piridin-3-il)etilamino]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 219)

Se suspendió la 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (100 mg, 0,25 mmol) en tolueno (2 ml). A esta se añadió 1-piridin-3-il-etilamina (34 mg, 0,28 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 125°C durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, una disolución acuosa saturada de cloruro amónico se añadió a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/

acetato de etilo = de 1/0 a 1/1). Después, la purificación por suspensión se llevó a cabo usando metanol, para dar la 2,3-dicloro-N-[3-[1-(piridin-3-il)etilamino]quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 219) (33 mg, rendimiento: 28%).

- 5 ESIMS m/z: 475 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,57 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,37 (quin, J = 7,0 Hz, 1H), 7,19-7,44 (m, 4H), 7,53-7,64 (m, 2H), 7,75 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,85 (dt, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H).

Ejemplo 215

2,3-dicloro-N-[3-[metil(piridin-3-ilmetil)amino]-quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 220)

- 10 De acuerdo con el ejemplo 214, usando 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (100 mg, 0,25 mmol), tolueno (2 ml) y N-metil-N-(3-piridilmetil)amina (34 mg, 0,28 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 125°C durante 4 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/2), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 2,3-dicloro-N-[3-[metil(piridin-3-ilmetil)amino]-quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 220) (42 mg, rendimiento: 36%).

- 15 ESIMS m/z: 475 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 3,00 (s, 3H), 4,91 (s, 2H), 7,10 (dd, J = 4,8, 7,7 Hz, 1H), 7,29-7,58 (m, 5H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H).

Ejemplo 216

N-[3-(benciltio)quinoxalin-2-il]-2-clorobencenosulfonamida (compuesto 221)

- 20 De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (18,0 mg, 0,452 mmol), tetrahidrofurano (4 ml), fenilmetanotiol (0,040 ml, 0,339 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (80,0 mg, 0,226 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1,8 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar la N-[3-(benciltio)quinoxalin-2-il]-2-clorobencenosulfonamida (compuesto 221) (76,9 mg, rendimiento: 77%).

- 25 ESIMS m/z: 444, 442 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 4,40 (s, 2H), 7,20-7,54 (m, 11H), 7,85 (dd, J = 1,8, 7,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 11,91 (s, 1H).

Ejemplo 217

N-[3-(bencilsulfonyl)quinoxalin-2-il]-2-clorobencenosulfonamida (compuesto 222)

- 30 De acuerdo con la etapa del ejemplo 127, usando la N-[3-(benciltio)quinoxalin-2-il]-2-clorobencenosulfonamida (compuesto 221) (25,0 mg, 0,0566 mmol) obtenida en el ejemplo 216 y disuelta en diclorometano (2 ml), y ácido metacloroperbenzoico (49,0 mg, 0,283 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18,5 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/acetona = 1/1, cloroformo/acetonitrilo = 8/1) para dar la N-[3-(bencilsulfonyl)quinoxalin-2-il]-2-clorobencenosulfonamida (compuesto 222) (22,7 mg, rendimiento: 85%).

- 35 ESIMS m/z: 476, 474 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃ + CD₃OD, δ): 4,94 (s, 2H), 7,31-7,59 (m, 11H), 7,98 (s ancho, 1H), 8,45 (m, 1H).

Ejemplo 218

N-[3-(bencilsulfinil)quinoxalin-2-il]-2-clorobencenosulfonamida (compuesto 223)

- 40 De acuerdo con la etapa del ejemplo 127, usando la N-[3-(benciltio)quinoxalin-2-il]-2-clorobencenosulfonamida (compuesto 221) (38,0 mg, 0,0860 mmol) obtenida en el ejemplo 216 y disuelta en diclorometano (3,0 ml), y ácido meta-cloroperbenzoico (16,3 mg, 0,0946 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/acetona = 3/1) para dar la N-[3-(bencilsulfinil)quinoxalin-2-il]-2-clorobencenosulfonamida (compuesto 223) (17,8 mg, rendimiento: 45%).

- 45 ESIMS m/z: 460, 458 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃ + CD₃OD, δ): 4,35 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,25-7,73 (m, 8H), 7,97 (m, 2H), 8,35 (m, 1H).

Ejemplo 219 2-cloro-N-[3-(1-feniletiltio)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 224)

- 50 De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,0 mg, 0,564 mmol), tetrahidrofurano (4 ml), 1-feniletanotiol (58,0 mg, 0,423 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (100,0 mg, 0,282 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar la 2-cloro-

N-[3-(1-feniletilitio)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 224) (97,3 mg, rendimiento: 76%).

ESIMS m/z: 458, 456 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,75 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 5,07 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 7,18-7,48 (m, 11H), 7,82 (m, 1H), 8,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 11,89 (s, 1H).

Ejemplo 220

5 2-cloro-N-[3-(1-feniletilsulfonyl)quinoxalin-2-il]-bencenosulfonamida (compuesto 225)

De acuerdo con la etapa del ejemplo 127, usando la 2-cloro-N-[3-(1-feniletilitio)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 224) (32,6 mg, 0,0715 mmol) obtenida en el ejemplo 219 y disuelta en diclorometano (3,3 ml), y ácido meta-cloroperbenzoico (74,0 mg, 0,429 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 6 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/acetronitrilo = 8/1) para dar la 2-cloro-N-[3-(1-feniletilsulfonyl)quinoxalin-2-il]-bencenosulfonamida (compuesto 225) (26,2 mg, rendimiento: 75%).

ESIMS m/z: 490, 488 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 1,89 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 5,01 (s ancho, 1H), 7,28-7,45 (m, 8H), 7,62 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,41 (m, 1H), 9,85 (s ancho, 1H).

Ejemplo 221

15 2,3-dicloro-N-[3-(2,4-dimetilpentan-3-iloxi)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 226)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (21,0 mg, 0,516 mmol), tetrahydrofurano (2,5 ml), 2,4-dimetilpentan-3-ol (0,054 ml, 0,39 mmol) y 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (50,0 mg, 0,129 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a una temperatura de temperatura ambiente a 50°C durante 13,3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo) para dar la 2,3-dicloro-N-[3-(2,4-dimetilpentan-3-iloxi)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 226) (47,3 mg, rendimiento: 78%).

ESIMS m/z: 470, 468 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 0,95 (d, J = 6,3 Hz, 12H), 2,11 (m, 2H), 5,38 (m, 1H), 7,37-7,54 (m, 4H), 7,64 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 1,7, 7,9 Hz, 1H), 8,21 (s ancho, 1H), 8,48 (m, 1H).

Ejemplo 222

25 2,3-dicloro-N-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi)-quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 227)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (21,0 mg, 0,516 mmol), tetrahydrofurano (2,5 ml), 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (57,0 ml, 0,387 mmol) y 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (50,0 mg, 0,129 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,8 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 4/1) para dar la 2,3-dicloro-N-[3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi)-quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 227) (48,3 mg, rendimiento: 75%).

ESIMS m/z : 500, 498 (M - H)⁻; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,89-2,20 (m, 4H), 2,72-2,93 (m, 2H), 6,53 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 7,18-7,29 (m, 4H), 7,41-7,63 (m, 4H), 7,65 (dd, J = 1,3, 7,9 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 2,0, 8,2 Hz, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,45 (s ancho, 1H).

35 Ejemplo 223

2,3-dicloro-N-[3-(tiocroman-4-iloxi)quinoxalin-2-il]-bencenosulfonamida (compuesto 228)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,0 mg, 0,564 mmol), tetrahydrofurano (2,5 ml), tiocroman-4-ol (70,0 mg, 0,423 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 2/1, cloroformo) para dar la 2,3-dicloro-N-[3-(tiocroman-4-iloxi)quinoxalin-2-il]-bencenosulfonamida (compuesto 228) (18,5 mg, rendimiento: 27%).

ESIMS m/z: 484, 482 (M - H)⁻; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,29 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 6,56 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,14-7,47 (m, 8H), 7,58 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 8,15 (s ancho, 1H), 8,50 (s ancho, 1H).

Ejemplo 224

2-cloro-N-[3-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 229)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,0 mg, 0,564 mmol), tetrahydrofurano (2,5 ml), ciclohexanal (0,040 ml, 0,42 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 2,3 h. Después, se llevó

a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar la 2-cloro-N-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 229) (29,7 mg, rendimiento: 50%).

ESIMS m/z: 422, 420 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,91 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 5,48 (m, 1H), 7,42-7,67 (m, 7H), 8,18 (m, 1H), 8,51 (m, 1H).

5 Ejemplo 225

2-cloro-N-[3-(1-morfolinopropan-2-iloxi)quinoxalin-2-il]-bencenosulfonamida (compuesto 230)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,0 mg, 0,564 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml), 1-morfolinopropan-2-ol (61,0 mg, 0,423 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 2,3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 20/1) para dar la 2-cloro-N-[3-(1-morfolinopropan-2-iloxi)quinoxalin-2-il]-bencenosulfonamida (compuesto 230) (44,8 mg, rendimiento: 69%).

ESIMS m/z: 465, 463 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,45 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 2,51 (m, 5H), 2,75 (dd, J = 7,9, 13,2 Hz, 1H), 3,53 (m, 4H), 5,64 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 6H), 7,62 (m, 1H), 8,45 (s ancho, 1H).

15 Ejemplo 226

2-cloro-N-[3-(3,3-dimetilbutan-2-iloxi)quinoxalin-2-il]-bencenosulfonamida (compuesto 231)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,0 mg, 0,564 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml), 3,3-dimetilbutan-2-ol (0,053 ml, 0,42 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 30/1) para dar la 2-cloro-N-[3-(3,3-dimetilbutan-2-iloxi)quinoxalin-2-il]-bencenosulfonamida (compuesto 231) (41,2 mg, rendimiento: 70%).

ESIMS m/z: 422, 420 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,05 (s, 9H), 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 5,31 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 5H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,53 (m, 1H).

25 Ejemplo 227

2-cloro-N-[3-(1-etoxipropan-2-iloxi)quinoxalin-2-il]-bencenosulfonamida (compuesto 232)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,0 mg, 0,564 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml), 1-etoxipropan-2-ol (0,049 ml, 0,42 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,8 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 40/1, hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar la 2-cloro-N-[3-(1-etoxipropan-2-iloxi)quinoxalin-2-il]-bencenosulfonamida (compuesto 232) (44,7 mg, rendimiento: 75%).

ESIMS m/z: 424, 422 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,91 (m, 3H), 1,43 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 5,62 (s ancho, 1H), 7,37-7,54 (m, 6H), 7,65 (m, 1H), 8,37 (s ancho, 1H), 8,52 (s ancho, 1H).

35 Ejemplo 228

2-cloro-N-[3-[1,3-bis(dimetilamino)propan-2-iloxi]-quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 233)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,0 mg, 0,564 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml), 1,3-bis(dimetilamino)propan-2-ol (0,069 ml, 0,42 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 5/1) para dar la 2-cloro-N-[3-[1,3-bis(dimetilamino)propan-2-iloxi]-quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 233) (28,7 mg, rendimiento: 44%).

ESIMS m/z: 466, 464 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃ + CD₃OD, δ): 2,51 (s, 12H), 2,87 (dd, J = 5,3, 12,9 Hz, 2H), 3,06 (dd, J = 6,8, 12,7 Hz, 2H), 5,32 (m, 1H), 7,35-7,50 (m, 7H), 7,57 (m, 1H), 8,48 (m, 1H).

45 Ejemplo 229

2-cloro-N-[3-(tetrahidrofuran-3-iloxi)quinoxalin-2-il]-bencenosulfonamida (compuesto 234)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,0 mg, 0,564 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml), tetrahidrofuran-3-ol (0,034 ml, 0,42 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 2/1,

cloroformo/metanol = 100/1) para dar la 2-cloro-N-[3-(tetrahydrofuran-3-iloxi)quinoxalin-2-il]-bencenosulfonamida (compuesto 234) (21,0 mg, rendimiento: 37%).

ESIMS m/z: 408, 406 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,19-2,36 (m, 2H), 3,99-4,16 (m, 4H), 5,79 (s ancho, 1H), 7,43-7,65 (m, 6H), 7,89 (m, 1H), 8,18 (s ancho, 1H), 8,51 (s ancho, 1H).

5 Ejemplo 230

2-cloro-N-[3-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinoxalin-2-il]-bencenosulfonamida (compuesto 235)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,0 mg, 0,564 mmol), tetrahydrofurano (2,5 ml), 1-metilpiperidin-4-ol (49,0 mg, 0,423 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = de 12/1 a 8/1) para dar la 2-cloro-N-[3-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinoxalin-2-il]-bencenosulfonamida (compuesto 235) (18,0 mg, rendimiento: 29%).

ESIMS m/z: 435, 433 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,98-2,23 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 3,15-3,32 (m, 4H), 5,30 (m, 1H), 7,07-7,19 (m, 3H), 7,33-7,41 (m, 4H), 8,22 (m, 1H), 9,50 (s ancho, 1H).

15 Ejemplo 231

2-cloro-N-[3-(quinuclidin-3-iloxi)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 236)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,0 mg, 0,564 mmol), tetrahydrofurano (2,5 ml), 3-quinuclidinol (54,0 mg, 0,423 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,7 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = de 12/1 a 8/1) para dar la 2-cloro-N-[3-(quinuclidin-3-iloxi)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 236) (16,7 mg, rendimiento: 27%).

ESIMS m/z: 447, 445 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,79 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 3,23 (m, 6H), 3,83 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 7,04-7,29 (m, 3H), 7,32-7,40 (m, 4H), 8,22 (m, 1H), 9,55 (s ancho, 1H).

Ejemplo 232

25 2-cloro-N-[3-(4-oxohexan-3-iloxi)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 237)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,0 mg, 0,564 mmol), tetrahydrofurano (2,5 ml), 4-hidroxihexan-3-ona (0,052 ml, 0,42 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,5 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 2/1, cloroformo/acetonitrilo = 40/1) para dar la 2-cloro-N-[3-(4-oxohexan-3-iloxi)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 237) (14,9 mg, rendimiento: 24%).

ESIMS m/z: 436, 434 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,08 (m, 6H), 1,99 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 5,42 (s ancho, 1H), 7,43-7,65 (m, 7H), 8,28 (s ancho, 1H), 8,53 (s ancho, 1H).

Ejemplo 233

35 2-[3-(2-clorofenilsulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-propanoato de etilo (compuesto 238)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,0 mg, 0,564 mmol), tetrahydrofurano (2,5 ml), 2-hidroxipropanoato de etilo (0,048 ml, 0,42 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el 2-[3-(2-clorofenilsulfonamida)quinoxalin-2-iloxi]-propanoato de etilo (compuesto 238) (21,7 mg, rendimiento: 35%).

ESIMS m/z: 438, 436 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,23 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,71 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 4,21 (m, 2H), 5,55 (m, 1H), 7,44-7,62 (m, 7H), 8,30 (s ancho, 1H), 8,51 (s ancho, 1H).

Ejemplo 234

45 2-cloro-N-[3-(3-metil-1-morfolino-1-oxibutan-2-iloxi)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 239)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,0 mg, 0,564 mmol), tetrahydrofurano (2,5 ml), el compuesto EO (79,0 mg, 0,423 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,8 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar la 2-cloro-N-[3-(3-metil-1-morfolino-1-oxibutan-2-iloxi)quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 239) (46,7

mg, rendimiento: 66%).

ESIMS m/z: 507, 505 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 0,82 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,82 (m, 1H), 3,43-3,73 (m, 8H), 5,51 (s ancho, 1H), 7,44-7,56 (m, 7H), 8,30 (s ancho, 1H), 8,52 (s ancho, 1H).

Ejemplo 235

5 2-cloro-N-[3-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 240)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,0 mg, 0,564 mmol), tetrahydrofurano (2,5 ml), ciclohexilmetanol (49,0 mg, 0,423 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,7 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar la 2-cloro-N-[3-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 240) (14,1 mg, rendimiento: 23%).

ESIMS m/z: 436, 434 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,45 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 4,38 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,42-7,49 (m, 6H), 7,67 (m, 1H), 8,17 (s ancho, 1H), 8,48 (s ancho, 1H).

Ejemplo 236

15 2-cloro-N-[3-(3,3-dimetil-5-oxotetrahydrofuran-2-iloxi)-quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 241)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,0 mg, 0,564 mmol), tetrahydrofurano (2,5 ml), pantolactona (55,0 mg, 0,423 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar la 2-cloro-N-[3-(3,3-dimetil-5-oxotetrahydrofuran-2-iloxi)-quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 241) (17,8 mg, rendimiento: 28%).

ESIMS m/z: 450, 448 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 1,24 (s, 6H), 4,16 (s, 2H), 6,01 (s ancho, 1H), 7,46-7,49 (m, 7H), 7,64 (m, 1H), 8,46 (s ancho, 1H).

Ejemplo 237

25 2-cloro-N-[3-(dipiridin-3-ilmetoxi)quinoxalin-2-il]-bencenosulfonamida (compuesto 242)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,0 mg, 0,564 mmol), tetrahydrofurano (2,5 ml), el compuesto EP (79,0 mg, 0,423 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,5 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1, hexano/acetato de etilo = 1/3, acetato de etilo/metanol = 40/1) para dar la 2-cloro-N-[3-(dipiridin-3-ilmetoxi)quinoxalin-2-il]-bencenosulfonamida (compuesto 242) (29,0 mg, rendimiento: 41%).

ESIMS m/z: 506, 504 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 7,29 (dd, J = 4,6, 7,6 Hz, 2H), 7,44-7,49 (m, 8H), 7,64 (m, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 8,41 (m, 1H), 8,57 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 8,75 (d, J = 1,7 Hz, 2H).

Ejemplo 238

35 2-cloro-N-[3-(piridin-3-il(tiazol-5-il)metoxi)-quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 243)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,0 mg, 0,564 mmol), tetrahydrofurano (2,5 ml), el compuesto EQ (81,0 mg, 0,423 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,7 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar la 2-cloro-N-[3-(piridin-3-il(tiazol-5-il)metoxi)-quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 243) (52,8 mg, rendimiento: 73%).

ESIMS m/z: 512, 510 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 7,33 (dd, J = 5,0, 7,9 Hz, 1H), 7,43-7,50 (m, 7H), 7,68 (m, 1H), 7,71 (s ancho, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,89 (ddd, J = 1,7, 2,0, 7,9 Hz, 1H), 8,39 (s ancho, 1H), 8,61 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,82 (s, 1H).

45 Ejemplo 239

2-cloro-N-[3-[2-(2-oxipirrolidin-1-il)etoxi]quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 244)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,0 mg, 0,564 mmol), tetrahydrofurano (3,5 ml), 1-(2-hidroxietil)-2-pirrolidona (0,056 ml, 0,42 mmol) y 2-cloro-N-(3-ohloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 40/1) para

dar la 2-cloro-N-{3-[2-(2-oxipirrolidin-1-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 244) (32,0 mg, rendimiento: 51%).

ESIMS m/z: 449, 447 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,78 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 4,63 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 7,44-7,49 (m, 6H), 7,67 (m, 1H), 8,30 (s ancho, 1H), 8,50 (s ancho, 1H).

5 Ejemplo 240

2-cloro-N-{3-[(4-etiltetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 245)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,0 mg, 0,564 mmol), tetrahydrofurano (2,5 ml), (4-etiltetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (61,0 mg, 0,423 mmol) sintetizado de acuerdo con el método descrito en el documento WO 08/029825 y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[(4-etiltetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 245) (49,8 mg, rendimiento: 76%).

ESIMS m/z: 464, 462 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 0,90 (m, 3H), 1,63 (m, 6H), 3,72 (m, 4H), 4,45 (m, 2H), 7,42-7,57 (m, 6H), 7,68 (m, 1H), 8,04-8,52 (m, 2H).

15 Ejemplo 241

2-cloro-N-{3-[(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 246)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,0 mg, 0,564 mmol), tetrahydrofurano (2,5 ml), (4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (55,0 mg, 0,423 mmol) sintetizado de acuerdo con el método descrito en el documento WO 08/029825 y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 246) (14,8 mg, rendimiento: 23%).

ESIMS m/z: 450, 448 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,19 (m, 3H), 1,46 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 3,68-3,78 (m, 4H), 4,34 (s ancho, 2H), 7,42-7,49 (m, 6H), 7,67 (m, 1H), 8,08 (s ancho, 1H), 8,51 (m, 2H).

Ejemplo 242

2-cloro-N-{3-[(4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 247)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,0 mg, 0,564 mmol), tetrahydrofurano (2,5 ml), (4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (62,0 mg, 0,423 mmol) sintetizado de acuerdo con el método descrito en el documento WO 08/029825 y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 30/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[(4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 247) (49,8 mg, rendimiento: 76%).

ESIMS m/z: 466, 464 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,74-2,04 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,77 (s ancho, 4H), 4,50 (s, 2H), 7,43-7,56 (m, 6H), 7,67 (m, 1H), 8,27-8,84 (m, 2H).

Ejemplo 243

2-cloro-N-{3-[(5-oximorfolin-3-il)metoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 248)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,0 mg, 0,564 mmol), tetrahydrofurano (2,5 ml), el compuesto EE (55,0 mg, 0,423 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,5 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[(5-oximorfolin-3-il)metoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 248) (25,4 mg, rendimiento: 40%).

ESIMS m/z: 451, 449 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 3,87 (m, 3H), 4,03 (s, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 7,43-7,67 (m, 7H), 8,40 (s ancho, 1H), 8,69 (s, 1H), 11,72 (s, 1H).

Ejemplo 244

2-cloro-N-{3-[(5-oximorfolin-2-il)metoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 249)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (29,0 mg, 0,725 mmol), tetrahydrofurano (2,5 ml), 6-(hidroximetil)morfolin-3-ona (55,0 mg, 0,423 mmol) sintetizada de acuerdo con el método descrito en

Organic Letters, vol. 7, p. 937, 2005, y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar de 50°C a temperatura de reflujo durante 6,8 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[(5-oximorfolin-2-il)metoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 249) (12,4 mg, rendimiento: 20%).

ESIMS m/z: 451, 449 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 3,49 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,21-4,37 (m, 3H), 4,68 (m, 2H), 6,75 (s ancho, 1H), 7,47-7,49 (m, 6H), 7,67 (m, 1H), 8,45 (m, 2H).

Ejemplo 245

2-cloro-N-{3-[(4-cianotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 250)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (29,0 mg, 0,725 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml), 4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (60,0 mg, 0,423 mmol) sintetizado de acuerdo con el método descrito en el documento WO 08/029825 y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 30/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[(4-cianotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 250) (48,3 mg, rendimiento: 75%).

ESIMS m/z: 461, 459 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,85 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,03 (m, 2H); 4,58 (s, 2H), 7,47 (m, 6H), 7,68 (m, 1H), 8,28 (s ancho, 1H), 8,51 (s ancho, 1H).

Ejemplo 246

2-cloro-N-{3-[(5-metil-1,3-dioxan-5-il)metoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 251)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (29,0 mg, 0,725 mmol), tetrahidrofurano (2,5 ml), (5-metil-1,3-dioxan-5-il)metanol (56,0 mg, 0,423 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (50,0 mg, 0,141 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 50°C durante 1,2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[(5-metil-1,3-dioxan-5-il)metoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 251) (47,0 mg, rendimiento: 74%).

ESIMS m/z: 452, 450 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 0,96 (s, 3H); 3,53 (d ancho, J = 9,6 Hz, 2H), 4,00 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 4,64 (s ancho, 1H), 4,69 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,00 (s ancho, 1H), 7,46 (m, 6H), 7,68 (m, 1H), 8,05-8,49 (m, 2H).

Ejemplo 247

2-cloro-N-metil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 252)

La 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 138) (50 mg, 0,10 mmol) obtenida en el ejemplo 133 se disolvió en un disolvente mezcla de acetonitrilo (1,5 ml) y metanol (1 ml). A esta se añadió trimetilsilil-diazometano (0,15 ml, 0,30 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/1). Además, se llevó a cabo la purificación por HPLC preparativa (sistema de acetonitrilo/agua) para dar la 2-cloro-N-metil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 252) (20 mg, rendimiento: 40%).

ESIMS m/z: 509 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 3,48 (s, 3H), 7,08 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 4,8, 7,7 Hz, 1H), 7,59-7,84 (m, 7H), 8,06 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H).

Ejemplo 248

2-cloro-N-metil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(terc-butoxi-carbonilaminometilfenil)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 253)

La 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(terc-butoxicarbonil-aminometilfenil)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 92) (52,8 mg, 0,085 mmol) se disolvió en acetonitrilo (0,5 ml) y metanol (0,5 ml). A esta se añadió trimetilsilil-diazometano (una disolución 2,0 mol/ en hexano, 127 µl, 0,254 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar la 2-cloro-N-metil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(terc-butoxi-carbonilaminometilfenil)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 253) (50,1 mg, rendimiento: 93%).

ESIMS m/z: 637 (M⁺H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,44 (s, 9H), 3,57 (s, 3H), 4,31 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,84 (s

ancho, 1H), 6,76 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,30-7,76 (m, 11H), 8,18 (d, J = 7,0 Hz, 1H).

Ejemplo 249

2,3-dicloro-N-{5-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]pirazin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 254)

5 De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (65,0 mg, 1,63 mmol), dimetoxietano (5,5 ml), el compuesto CB (118 mg, 0,666 mmol) y 2,3-dicloro-N-(3,5-dicloropirazin-2-il)bencenosulfonamida (100 mg, 0,269 mmol) sintetizada de acuerdo con el método descrito en el documento JP-A 2006-137723, la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 5 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar la 2,3-dicloro-N-{5-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]pirazin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 254) (57,3 mg, rendimiento: 41%).

10 ESIMS m/z: 517, 515, 513 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 6,46 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 5,0, 7,6 Hz, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,66 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,79 (s ancho, 1H).

Ejemplo 250

2,3-dicloro-N-{6-metoxi-2-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]pirazin-3-il}bencenosulfonamida (compuesto 255)

15 De acuerdo con el ejemplo 2, usando 6-metoxi-2-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-piridin-3-amina (compuesto HA) (88,7 mg, 0,296 mmol) disuelta en piridina (3,5 ml), cloruro de 2,3-diclorobenceno-1-sulfonilo (145 mg, 0,592 mmol) y DMAP (36,0 mg, 0,296 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3,5 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 40/1) para dar la 2,3-dicloro-N-{6-metoxi-2-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]pirazin-3-il}bencenosulfonamida (compuesto 255) (108 mg, rendimiento: 74%).

20 ESIMS m/z: 510, 508 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 3,67 (s, 3H), 6,28 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,25-7,30 (n, 2H), 7,57 (s ancho, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 1,7, 7,9 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 1,7, 5,0 Hz, 1H).

Ejemplo 251

2,3-dicloro-N-{6-cloro-2-[1-(piridin-3-il)propoxi]-pirazin-3-il}bencenosulfonamida (compuesto 256)

25 De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (21,0 mg, 0,536 mmol), dimetoxietano (2,5 ml), el compuesto CC (33,0 mg, 0,241 mmol) y 2,3-dicloro-N-(3,5-dicloropirazin-2-il)bencenosulfonamida (50,0 mg, 0,134 mmol) sintetizada de acuerdo con el método descrito en el documento JP-A 2006-137723, la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1,8 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar la 2,3-dicloro-N-{6-cloro-2-[1-(piridin-3-il)propoxi]-pirazin-3-il}bencenosulfonamida (compuesto 256) (50,9 mg, rendimiento: 80%).

30 ESIMS m/z: 477, 475 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,05-2,18 (m, 1H), 5,95 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 4,9, 7,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,9, 8,2 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 1,3, 8,2 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 8,26 (dd, J = 1,3, 7,9 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 1,3, 4,9 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

Ejemplo 252

2,3-dicloro-N-{2-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-pirido[3,2-b]pirazin-3-il}bencenosulfonamida (compuesto 257)

40 De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (17,4 mg, 0,435 mmol), tetrahidrofurano (3,3 ml), el compuesto CB (39,0 mg, 0,218 mmol) y 2,3-dicloro-N-(2-cloropirido[3,2-b]pirazin-3-il)bencenosulfonamida (56,6 mg, 0,145 mmol) sintetizada de acuerdo con el método descrito en el documento JP-A 2006-137723, la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 50 min. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/ metanol = 15/1) para dar la 2,3-dicloro-N-{2-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-pirido[3,2-b]pirazin-3-il}bencenosulfonamida (compuesto 257) (20,4 mg, rendimiento: 27%).

45 ESIMS m/z: 532, 530 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 6,65 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,05-7,15 (m, 2H), 7,26-7,35 (m, 2H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,20 (s ancho, 1H), 8,32 (s ancho, 1H), 8,59 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H).

Ejemplo 253

2,3-dicloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-pirido[2,3-b]pirazin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 258)

50 De acuerdo con el ejemplo 37, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-pirido[3,2-b]pirazina (compuesto HB) (40,0 mg, 0,117 mmol) disuelta en dimetilsulfóxido (1,6 ml), 2,3-diclorobenceno-1-sulfonamida (18,5 mg, 0,0819

mmol) y carbonato potásico (16,2 mg, 0,117 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 8/1) para dar la 2,3-dicloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-pirido[2,3-b]pirazin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 258) (14,2 mg, rendimiento: 33%).

- 5 (m, 3H), 7,56 (m, 1H), 7,86 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,59 (s ancho, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).

Ejemplo 254

2,3-dicloro-N-{5-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxifenil)etoxi]pirazin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 259)

- 10 De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (29,0 mg, 0,725 mmol), dimetoxietano (3,5 ml), el compuesto CJ (83,0 mg, 0,403 mmol) y 2,3-dicloro-N-(3,5-dicloropirazin-2-il)bencenosulfonamida (50,0 mg, 0,134 mmol) sintetizada de acuerdo con el método descrito en el documento JP-A 2006-137723, la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3,7 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1, hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar la
- 15 2,3-dicloro-N-{5-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxifenil)etoxi]pirazin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 259) (35,0 mg, rendimiento: 48%).

ESIMS m/z: 542 (M - H)⁻; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 3,82 (s, 3H), 6,40 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,39 (dd, J = 7,9, 8,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 8,26 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H).

Ejemplo 255

2-cloro-N-{6,7-dimetil-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 260)

20 Etapa 1

- De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2,3-dicloro-6,7-dimetilquinoxalina (compuesto HC) (300 mg, 1,32 mmol), dimetilsulfóxido (5 ml), 2-clorobencenosulfonamida (253 mg, 1,32 mmol) y carbonato potásico (182 mg, 1,32 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-(3-cloro-6,7-dimetilquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida
- 25 (360 mg, rendimiento: 71%).

ESIMS m/z: 383 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,40 (s, 6H), 7,32-7,75 (m, 4H), 8,08-8,64 (m, 2H).

Etapa 2

- De acuerdo con el ejemplo 167, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (31 mg, 0,78 mmol), tetrahydrofurano (3 ml), el compuesto CB (70 mg, 0,39 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloro-6,7-dimetilquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (100 mg, 0,26 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 255, la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 80°C durante 10 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de metilo = de 1/0 a 1/3), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 2-cloro-N-{6,7-dimetil-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 260) (71 mg, rendimiento: 52%).
- 30

- ESIMS m/z: 523 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,34 (s, 6H), 2,34-2,47 (m, 1H), 6,72 (s ancho, 1H), 7,31-7,56 (m, 3H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 12,00 (s ancho, 1H).
- 35

Ejemplo 256

2-cloro-N-{6,7-dimetoxi-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 261)

Etapa 1

- De acuerdo con el ejemplo 167, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (31 mg, 0,77 mmol), tetrahydrofurano (3 ml), el compuesto CB (75 mg, 0,42 mmol) y 2,3-dicloro-6,7-dimetoxiquinoxalina (100 mg, 0,38 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 60°C durante 8 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 10/1) para dar la 2-cloro-6,7-dimetoxi-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalina (75 mg, rendimiento: 50%).
- 40

- ESIMS m/z: 400 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 3,99 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 6,76 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 4,8, 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,67 (dd, J = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H).
- 45

Etapa 2

- De acuerdo con el ejemplo 140, usando 2-cloro-6,7-dimetoxi-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalina (77 mg, 0,19 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 256, dimetilsulfóxido (2 ml), 2-clorobencenosulfonamida (37 mg, 0,19 mmol) y carbonato potásico (26 mg, 0,19 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante
- 50

2 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 2-cloro-N-{6,7-dimetoxi-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 261) (71 mg, rendimiento: 52%).

5 ESIMS m/z: 555 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 3,82 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,89 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,16 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,49-7,70 (m, 4H), 8,29-8,42 (m, 2H), 8,67 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 12,06 (s ancho, 1H).

Ejemplo 257

2-cloro-N-{6-metil-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 262)

Etapas 1

10 De acuerdo con el ejemplo 167, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (84 mg, 2,1 mmol), tetrahidrofurano (2 ml), el compuesto CB (187 mg, 1,1 mmol) y 2,3-dicloro-6-metilquinoxalina (150 mg, 0,70 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 to 3/1) para dar la 2-cloro-6-metil-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalina (85 mg, rendimiento: 34%).

15 ESIMS m/z: 354 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,54 (s, 3H), 6,78 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 4,8, 8,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 2,0, 8,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,67 (dd, J = 1,7, 4,8 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

Etapas 2

20 De acuerdo con el ejemplo 140, usando 2-cloro-6-metil-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalina (81 mg, 0,23 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 257, dimetilsulfóxido (2 ml), 2-clorobencenosulfonamida (44 mg, 0,23 mmol) y carbonato potásico (32 mg, 0,23 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Después, se llevó a cabo la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 2-cloro-N-{6-metil-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 262) (92 mg, rendimiento: 80%).

25 ESIMS m/z: 509 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,40 (s, 3H), 7,18 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,30-7,45 (m, 3H), 7,52-7,69 (m, 4H), 8,29-8,42 (m, 2H), 8,68 (dd, J = 1,6, 4,9 Hz, 1H), 9,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

Ejemplo 258

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-benzo[g]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 263)

Etapas 1

30 De acuerdo con el ejemplo 167, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (48 mg, 1,2 mmol), un disolvente mezcla de tetrahidrofurano (8 ml) y dimetilformamida (8 ml), el compuesto CB (117 mg, 0,66 mmol) y 2,3-diclorobenzo[g]quinoxalina (compuesto HD) (150 mg, 0,60 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/1) para dar la 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-benzo[g]quinoxalina (38 mg, rendimiento: 16%).

35 ESIMS m/z: 390 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 6,85 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 7,33-7,73 (m, 3H), 7,90-8,19 (m, 3H), 8,28 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,69 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H).

Etapas 2

40 De acuerdo con el ejemplo 140, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-benzo[g]quinoxalina (71 mg, 0,18 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 258, dimetilsulfóxido (2 ml), 2-clorobencenosulfonamida (35 mg, 0,18 mmol) y carbonato potásico (25 mg, 0,18 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 3 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 3/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-benzo[g]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 263) (62 mg, rendimiento: 61%).

45 ESIMS m/z: 545 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,18 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 7,47-7,73 (m, 6H), 7,95-8,43 (m, 6H), 8,67 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

Ejemplo 259

2-cloro-N-{6,7-dicloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 264)

Etapas 1

De acuerdo con el ejemplo 140, usando 2,3,6,7-tetracloroquinoxalina (100 mg, 0,37 mmol), dimetilsulfóxido (2,8 ml),

2-clorobencenosulfonamida (72 mg, 0,37 mmol) y carbonato potásico (52 mg, 0,37 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Después, se llevó a cabo la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 2,6,7-tricloro-3-[2, 2, 2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalina (136 mg, rendimiento: 87%).

ESIMS m/z: 424 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 7,43-7,63 (m, 3H), 7,75 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,48 (m, 1H).

5 Etapa 2

De acuerdo con el ejemplo 167, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (25 mg, 0,63 mmol), tetrahidrofurano (5,5 ml), el compuesto CB (67 mg, 0,38 mmol) y 2,6,7-tricloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalina (134 mg, 0,32 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 259, la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de metilo = de 1/0 a 1/1), se llevó a cabo además la purificación por suspensión usando metanol, para dar la 2-cloro-N-{6,7-dicloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 264) (61 mg, rendimiento: 34%).

ESIMS m/z: 564 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,16 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 7,51-7,91 (m, 6H), 8,28-8,47 (m, 2H), 8,59 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

15 Ejemplo 260

2-cloro-N-{8-metil-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 265)

Etapa 1

De acuerdo con el ejemplo 167, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (112 mg, 2,8 mmol), tetrahidrofurano (12 ml), el compuesto CB (274 mg, 1,6 mmol) y 2,3-dicloro-5-metilquinoxalina (compuesto HE) (300 mg, 1,4 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Después de purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 4/1), se llevó a cabo además la purificación por HPLC preparativa (sistema de acetonitrilo/agua) para dar tanto la 3-cloro-5-metil-2-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalina (71 mg, rendimiento: 14%) como la 2-cloro-5-metil-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalina (104 mg, rendimiento: 21%).

25 3-Cloro-5-metil-2-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalina

ESIMS m/z: 354 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,59 (s, 3H), 6,67 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,40-7,59 (m, 3H), 7,74-7,85 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,69 (dd, J = 1,7, 5,0 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

2-Cloro-5-metil-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalina

ESIMS m/z: 354 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,71 (s, 3H), 6,81 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 7,37-7,68 (m, 4H), 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H).

Etapa 2

De acuerdo con el ejemplo 140, usando la 3-cloro-5-metil-2-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalina (70 mg, 0,20 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 260, dimetilsulfóxido (2 ml), 2-clorobencenosulfonamida (38 mg, 0,20 mmol) y carbonato potásico (27 mg, 0,20 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/1) para dar la 2-cloro-N-{8-metil-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 265) (52 mg, rendimiento: 52%).

ESIMS m/z: 509 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,45 (s, 3H), 7,09 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 7,28-7,42 (m, 2H), 7,48-7,69 (m, 2H), 8,15-8,43 (m, 2H), 8,64 (dd, J = 1,7, 5,0 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H).

40 Ejemplo 261

2-cloro-N-{5-metil-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 266)

De acuerdo con el ejemplo 140, usando la 2-cloro-5-metil-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalina (104 mg, 0,29 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 260, dimetilsulfóxido (3 ml), 2-clorobencenosulfonamida (56 mg, 0,29 mmol) y carbonato potásico (41 mg, 0,29 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/1) para dar la 2-cloro-N-{5-metil-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 266) (101 mg, rendimiento: 68%).

ESIMS m/z: 509 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,18 (s, 3H), 7,23 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,31-7,70 (m, 7H), 8,32-8,44 (m, 2H), 8,67 (dd, J = 1,7, 5,0 Hz, 1H), 9,12 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

Ejemplo 262

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-tioplan-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 267)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (36,0 mg, 0,904 mmol), tetrahydrofurano (3,5 ml), el compuesto EH (136 mg, 0,678 mmol) y 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (80,0 mg, 0,226 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a una temperatura de temperatura ambiente a 50°C durante 5,2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-tioplan-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 267) (80,7 mg, rendimiento: 70%).

ESIMS m/z: 520, 518 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,67 (m, 2H), 2,19 (m, 3H), 2,66 (m, 4H), 5,92 (s ancho, 1H), 7,43-7,52 (m, 6H), 7,68 (m, 1H), 8,15-8,50 (m, 2H).

Ejemplo 263

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-tioplan-1,1-dióxido-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 268)

De acuerdo con la etapa del ejemplo 127, usando la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-tioplan-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 267) (25,0 mg, 0,0483 mmol) obtenida en el ejemplo 262 y disuelta en diclorometano (2 ml), y ácido meta-cloroperbenzoico (25,0 mg, 0,145 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2,2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/ metanol = 30/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-tioplan-1,1-dióxido-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 268) (20,8 mg, rendimiento: 78%).

ESIMS m/z: 552, 550 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,20 (m, 1H), 2,33 (m, 4H), 3,09 (m, 4H), 6,03 (s ancho, 1H), 7,50-7,52 (m, 6H), 7,68 (m, 1H), 8,34 (s ancho, 1H), 8,52 (s ancho, 1H).

Ejemplo 264

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-tioplan-1-óxido-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 269) (compuesto 270)

De acuerdo con la etapa del ejemplo 127, usando la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-tioplan-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 267) (31,4 mg, 0,0606 mmol) obtenida en el ejemplo 262 y disuelta en diclorometano (2,5 ml), y ácido meta-cloroperbenzoico (11,5 mg, 0,0667 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 4,2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/ acetonitrilo = 4/1) para dar la 2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-tioplan-1-óxido-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (R_f = 0,52: compuesto 269) (13,6 mg, rendimiento: 42%) (R_f = 0,42: compuesto 270) (18,8 mg, rendimiento: 58%).

Compuesto 269

ESIMS m/z: 536, 534 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,97 (m, 2H), 2,31-2,58 (m, 5H), 3,11 (m, 2H), 5,98 (m, 1H), 7,35-7,56 (m, 6H), 7,68 (m, 1H), 7,93-8,47 (m, 2H).

Compuesto 270

ESIMS m/z: 536, 534 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,75 (m, 2H), 2,35 (m, 3H), 2,77 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 5,97 (m, 1H), 7,37-7,53 (m, 6H), 7,62 (m, 1H), 7,95-8,45 (m, 2H).

Ejemplo 265

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-2(1H)piridon-5-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 271)

De acuerdo con el ejemplo 37, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-2(1H)piridon-5-il)-etoxi]quinoxalina (compuesto BT) (70,0 mg, 0,190 mmol), dimetilsulfóxido (2,0 ml), el compuesto FS (25,6 mg, 0,208 mmol) y carbonato potásico (28,7 mg, 0,208 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-2(1H)piridon-5-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 271) (34,0 mg, rendimiento: 39%).

ESIMS m/z: 457 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 1,12 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,96-2,04 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,78-3,82 (m, 2H), 6,55-6,64 (m, 2H), 7,56-7,76 (m, 5H), 7,89-7,92 (m, 1H).

Ejemplo 266

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-N'-(3,3-dietoxipropil)-diamida sulfúrica (compuesto 272)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (400 mg, 1,18 mmol) y compuesto GK (266 mg, 1,18 mmol), se obtuvo el compuesto 272 (160 mg, rendimiento: 26%).

ESIMS m/z: 530 (M + H)⁺.

Ejemplo 267

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-N'-(3-oxopropil)-diamida sulfúrica (compuesto 273)

El compuesto 272 (72,0 mg, 0,136 mmol) obtenido en el ejemplo 266 se disolvió en THF (1,50 ml). A este se añadió una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1,00 mol/l (1,50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/1) para dar el compuesto 273 (41,6 mg, rendimiento: 67%).

ESIMS m/z: 456 (M + H)⁺.

Ejemplo 268

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-N'-(2-propinil)-diamida sulfúrica (compuesto 274)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BJ (70,0 mg, 0,206 mmol) y el compuesto GL (28,0 mg, 0,206 mmol), se obtuvo el compuesto 274 (31,0 mg, rendimiento: 26%).

ESIMS m/z: 438 (M + H)⁺.

Ejemplo 269

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-tiopiran-1,1-dióxido-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 275)

Etapa 1

De acuerdo con el ejemplo 90, usando el compuesto EH (168 mg, 0,840 mmol) y el compuesto AH (120 mg, 0,420 mmol), se obtuvo la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (120 mg, rendimiento: 63%).

ESIMS m/z: 450 (M + H)⁺.

Etapa 2

De acuerdo con el ejemplo 127, usando N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (120 mg, 0,267 mmol) obtenida en la etapa 1 anterior, se obtuvo el compuesto 275 (34,0 mg, rendimiento: 27%).

ESIMS m/z: 482 (M + H)⁺.

Ejemplo 270

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tiazol-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 276)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BU (100 mg, 0,290 mmol) y el compuesto FS (36,0 mg, 0,290 mmol), se obtuvo el compuesto 276 (58,0 mg, rendimiento: 46%).

ESIMS m/z: 434 (M + H)⁺.

Ejemplo 271

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 277)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BV (100 mg, 0,290 mmol) y el compuesto FS (36,0 mg, 0,290 mmol), se obtuvo el compuesto 277 (40,0 mg, rendimiento: 32%).

ESIMS m/z: 430 (M + H)⁺.

Ejemplo 272

N-{3-[1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 278)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BW (100 mg, 0,270 mmol) y el compuesto FS (33,0 mg, 0,270 mmol), se obtuvo el compuesto 278 (54,0 mg, rendimiento: 44%).

5 ESIMS m/z: 461 (M + H)⁺.

Ejemplo 273

1-óxido de 2-metil-5-{2,2,2-trifluoro-1-[3-(propilsulfonamida)-quinoxalin-2-iloxi]etil}piridina (compuesto 279)

De acuerdo con el ejemplo 206, usando el compuesto 192 (100 mg, 0,227 mmol) obtenido en el ejemplo 187, se obtuvo el compuesto 279 (91,0 mg, 88%).

10 ESIMS m/z: 456 (M + H)⁺.

Ejemplo 274

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}-N'-propil-diamida sulfúrica (compuesto 280)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BM (200 mg, 0,560 mmol) y el compuesto GD (78,0 mg, 0,560 mmol), se obtuvo el compuesto 280 (137 mg, rendimiento: 54%).

15 ESIMS m/z: 456 (M + H)⁺.

Ejemplo 275

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tiazol-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-N'-propil-diamida sulfúrica (compuesto 281)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BU (100 mg, 0,290 mmol) y el compuesto GD (40,0 mg, 0,290 mmol), se obtuvo el compuesto 281 (47,0 mg, rendimiento: 36%).

20 ESIMS m/z: 448 (M + H)⁺.

Ejemplo 276

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}-N'-propil-diamida sulfúrica (compuesto 282)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BV (100 mg, 0,290 mmol) y el compuesto GD (40,0 mg, 0,290 mmol), se obtuvo el compuesto 282 (46,0 mg, rendimiento: 36%).

25 ESIMS m/z: 445 (M + H)⁺.

Ejemplo 277

N-{3-[1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi]-quinoxalin-2-il}-N'-propil-diamida sulfúrica (compuesto 283)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BW (100 mg, 0,270 mmol) y el compuesto GD (37,0 mg, 0,270 mmol), se obtuvo el compuesto 283 (39,0 mg, rendimiento: 31%).

30 ESIMS m/z: 476 (M + H)⁺.

Ejemplo 278

1-óxido de 2-metil-5-{2,2,2-trifluoro-1-[3-(N-propilsulfamiloilamino)-quinoxalin-2-iloxi]etil}piridina (compuesto 284)

De acuerdo con el ejemplo 206, usando el compuesto 280 (93,0 mg, 0,200 mmol) obtenido en el ejemplo 274, se obtuvo el compuesto 284 (61,0 mg, 65%).

35 ESIMS m/z: 472 (M + H)⁺.

Ejemplo 279

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}-N'-ciclopropil-diamida sulfúrica (compuesto 285)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BM (200 mg, 0,560 mmol) y el compuesto FZ (78,0 mg, 0,560 mmol), se obtuvo el compuesto 285 (109 mg, rendimiento: 43%).

40 ESIMS m/z: 454 (M + H)⁺.

Ejemplo 280

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tiazol-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-N'-ciclopropil-diamida sulfúrica (compuesto 286)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BU (100 mg, 0,290 mmol) y el compuesto FZ (39,0 mg, 0,290 mmol), se obtuvo el compuesto 286 (51,0 mg, rendimiento: 40%).

5 ESIMS m/z: 446 (M + H)⁺.

Ejemplo 281

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}-N'-ciclopropil-diamida sulfúrica (compuesto 287)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BV (100 mg, 0,290 mmol) y el compuesto FZ (40,0 mg, 0,290 mmol), se obtuvo el compuesto 287 (51,0 mg, rendimiento: 40%).

10 ESIMS m/z: 443 (M + H)⁺.

Ejemplo 282

N-{3-[1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi]-quinoxalin-2-il}-N'-ciclopropil-diamida sulfúrica (compuesto 288)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BW (100 mg, 0,270 mmol) y el compuesto FZ (36,0 mg, 0,270 mmol), se obtuvo el compuesto 288 (48,0 mg, rendimiento: 38%).

15 ESIMS m/z: 474 (M + H)⁺.

Ejemplo 283

1-óxido de 5-{1-[3-(N-ciclopropilsulfamoilamino)quinoxalin-2-iloxi]-2,2,2-trifluoroetil}-2-metilpiridina (compuesto 289)

De acuerdo con el ejemplo 206, usando el compuesto 285 (73,0 mg, 0,160 mmol) obtenido en el ejemplo 279, se obtuvo el compuesto 289 (41,0 mg, 55%).

20 ESIMS m/z: 470 (M + H)⁺.

Ejemplo 284

N-{3-[1-(3-cianofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 290)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BX (100 mg, 0,280 mmol) y el compuesto FS (34,0 mg, 0,280 mmol), se obtuvo el compuesto 290 (53,0 mg, rendimiento: 43%).

25 ESIMS m/z: 451 (M + H)⁺.

Ejemplo 285

N-{3-[1-(3-cianofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi]quinoxalin-2-il}-N'-propil-diamida sulfúrica (compuesto 291)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BX (100 mg, 0,280 mmol) y el compuesto GD (38,0 mg, 0,280 mmol), se obtuvo el compuesto 291 (39,0 mg, rendimiento: 31%).

30 ESIMS m/z: 466 (M + H)⁺.

Ejemplo 286

N-{3-[1-(4-cianofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi]quinoxalin-2-il}-N'-propil-diamida sulfúrica (compuesto 292)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BO (85,0 mg, 0,230 mmol) y el compuesto GD (32,0 mg, 0,230 mmol), se obtuvo el compuesto 292 (31,0 mg, rendimiento: 24%).

35 ESIMS m/z: 466 (M + H)⁺.

Ejemplo 287

N-{3-[1-(3-cianofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi]quinoxalin-2-il}-N'-ciclopropil-diamida sulfúrica (compuesto 293)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BX (100 mg, 0,270 mmol) y el compuesto FZ (37,0 mg, 0,270 mmol), se obtuvo el compuesto 293 (57,0 mg, rendimiento: 46%).

40 ESIMS m/z: 464 (M + H)⁺.

Ejemplo 288

N-{3-[1-(4-cianofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi]quinoxalin-2-il}-N'-propil-diamida sulfúrica (compuesto 294)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BO (90,0 mg, 0,250 mmol) y el compuesto FZ (34,0 mg, 0,250 mmol), se obtuvo el compuesto 294 (47,0 mg, rendimiento: 41%).

5 ESIMS m/z: 464 (M + H)⁺.

Ejemplo 289

3-{N-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}sulfamoilpropanoato de bencilo (compuesto 295)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BJ (500 mg, 1,47 mmol) y el compuesto GM (379 mg, 1,47 mmol), se obtuvo el compuesto 295 (420 mg, rendimiento: 51%).

10 ESIMS m/z: 561 (M + H)⁺.

Ejemplo 290

ácido 3-{N-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}sulfamoilpropanoico (compuesto 296)

15 El compuesto 295 (380 mg, 0,680 mmol) obtenido en el ejemplo 289 se disolvió en metanol (3,00 ml). A este se añadió una disolución acuosa de hidróxido sódico 2,00 mol/l (3,00 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Mediante la adición de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2,00 mol/l para neutralizar la mezcla de reacción, se detuvo la reacción. Después, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/metanol = de 1/0 a 14/1) para dar el compuesto 296 (308 mg, rendimiento: 37%).

20 ESIMS m/z: 471 (M + H)⁺.

Ejemplo 291

N-etil-N-metil-N'-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}-diamida sulfúrica (compuesto 297)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BJ (100 mg, 0,290 mmol) y el compuesto GN (45,0 mg, 0,290 mmol), se obtuvo el compuesto 297 (54,0 mg, rendimiento: 41%).

25 ESIMS m/z: 456 (M + H)⁺.

Ejemplo 292

N-dietil-N'-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}-diamida sulfúrica (compuesto 298)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BJ (100 mg, 0,290 mmol) y el compuesto GO (53,0 mg, 0,290 mmol), se obtuvo el compuesto 298 (61,0 mg, rendimiento: 44%).

30 ESIMS m/z: 484 (M + H)⁺.

Ejemplo 293

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}-N'-ciclopropil-diamida sulfúrica (compuesto 299)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BQ (150 mg, 0,430 mmol) y el compuesto FZ (59,0 mg, 0,430 mmol), se obtuvo el compuesto 299 (45,8 mg, rendimiento: 24%).

35 ESIMS m/z: 447 (M + H)⁺.

Ejemplo 294

2-metoxi-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}etanosulfonamida (compuesto 300)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BJ (100 mg, 0,290 mmol) y el compuesto GB (41,0 mg, 0,290 mmol), se obtuvo el compuesto 300 (34,0 mg, rendimiento: 26%).

40 ESIMS m/z: 443 (M + H)⁺.

Ejemplo 295

3-metoxi-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 301)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BJ (100 mg, 0,290 mmol) y el compuesto GQ (45,0 mg, 0,290 mmol), se obtuvo el compuesto 301 (42,8 mg, rendimiento: 31%).

5 ESIMS m/z: 457 (M + H)⁺.

Ejemplo 296

N-{3-[1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 302)

De acuerdo con el ejemplo 90, usando el compuesto CP (147 mg, 0,700 mmol) y el compuesto AH (100 mg, 0,350 mmol), se obtuvo el compuesto 302 (106 mg, rendimiento: 66%).

10 ESIMS m/z: 460 (M + H)⁺.

Ejemplo 297

1-ciclopropil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}metanosulfonamida (compuesto 303)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BJ (150 mg, 0,440 mmol) y el compuesto GS (60,0 mg, 0,440 mmol), se obtuvo el compuesto 303 (116 mg, rendimiento: 60%).

15 ESIMS m/z: 439 (M + H)⁺.

Ejemplo 298

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}-2-propene-1-sulfonamida (compuesto 304)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BJ (123 mg, 0,360 mmol) y el compuesto GT (44,0 mg, 0,360 mmol), se obtuvo el compuesto 304 (92,2 mg, rendimiento: 61%).

20 ESIMS m/z: 425 (M + H)⁺.

Ejemplo 299

1-ciclopropil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il}metanosulfonamida (compuesto 305)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BM (90,0 mg, 0,250 mmol) y el compuesto GS (35,0 mg, 0,250 mmol), se obtuvo el compuesto 305 (68,0 mg, rendimiento: 60%).

25 ESIMS m/z: 453 (M + H)⁺.

Ejemplo 300

1-ciclopropil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(2-metiltiazol-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il}metanosulfonamida (compuesto 306)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BY (90,0 mg, 0,250 mmol) y el compuesto GS (34,0 mg, 0,250 mmol), se obtuvo el compuesto 306 (68,0 mg, rendimiento: 60%).

30 ESIMS m/z: 459 (M + H)⁺.

Ejemplo 301

(R)-1-ciclopropil-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}metanosulfonamida (compuesto 307)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BZ (177 mg, 0,520 mmol) y el compuesto GS (70,0 mg, 0,520 mmol), se obtuvo el compuesto 307 (90,0 mg, rendimiento: 40%).

35 ESIMS m/z: 439 (M + H)⁺.

Ejemplo 302

1-ciclopropil-N-{3-[1-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi]quinoxalin-2-il}metanosulfonamida (compuesto 308)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BW (90,0 mg, 0,240 mmol) y el compuesto GS (33,0 mg, 0,240 mmol), se obtuvo el compuesto 308 (35,0 mg, rendimiento: 31%).

40 ESIMS m/z: 473 (M + H)⁺.

Ejemplo 303

1-ciclopropil-N-{3-[1-(3-cianofenil)-2,2,2-trifluoro-etoxi]quinoxalin-2-il}metanosulfonamida (compuesto 309)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BX (90,0 mg, 0,240 mmol) y el compuesto GS (33,0 mg, 0,240 mmol), se obtuvo el compuesto 309 (45,0 mg, rendimiento: 39%).

5 ESIMS m/z: 463 (M + H)⁺.

Ejemplo 304

(S)-2-cloro-N-3-{(2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi)-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 310)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando el compuesto AD (70,0 mg, 0,198 mmol), se obtuvo el compuesto 310 (59,7 mg, rendimiento: 61%).

10 ESIMS m/z: 493 (M + H)⁺.

Ejemplo 305

(R)-2-cloro-N-3-{(2,2,2-trifluoro-1-feniletoksi)-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 311)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando el compuesto AD (70,0 mg, 0,198 mmol), se obtuvo el compuesto 311 (72,5 mg, rendimiento: 74%).

15 ESIMS m/z: 493 (M + H)⁺.

Ejemplo 306

(R)-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 312)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando el compuesto AH (80,5 mg, 0,282 mmol) y el compuesto EU (59,8 mg, 0,338 mmol), se obtuvo el compuesto 312 (42,6 mg, rendimiento: 38%).

20 $[\alpha]_D^{20} = -118$ (CHCl₃, c = 1,00);

ESIMS m/z: 427 (M + H)⁺.

Ejemplo 307

(S)-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 313)

25 De acuerdo con el ejemplo 8, usando el compuesto AH (88,1mg, 0,308 mmol) y el compuesto EV (65,6 mg, 0,370 mmol), se obtuvo el compuesto 313 (49,5 mg, rendimiento: 38%).

$[\alpha]_D^{20} = +122$ (CHCl₃, c = 1,00);

ESIMS m/z: 427 (M + H)⁺.

Ejemplo 308

(R)-N-propil-N'-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}diamida sulfúrica (compuesto 314)

30 De acuerdo con el ejemplo 37, usando el compuesto BZ (251 mg, 0,739 mmol) y el compuesto GD (102 mg, 0,739 mmol), se obtuvo el compuesto 314 (131 mg, 40%).

ESIMS m/z: 442 (M + H)⁺.

Ejemplo 309

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(2-metiltiazol-5-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 315)

35 De acuerdo con el ejemplo 8, usando el compuesto AH (57,0 mg, 0,200 mmol) y el compuesto EX (59,0 mg, 0,300 mmol), se obtuvo el compuesto 315 (30,0 mg, rendimiento: 34%).

ESIMS m/z: 447 (M + H)⁺.

Ejemplo 310

2-cloro-N-3-{[2,2,2-trifluoro-1-(2-metiltiazol-5-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 316)

40 De acuerdo con el ejemplo 8, usando el compuesto AD (106 mg, 0,300 mmol) y el compuesto EX (89,0 mg, 0,450

mmol), se obtuvo el compuesto 316 (70,0 mg, rendimiento: 45%).

ESIMS m/z: 515 (M + H)⁺.

Ejemplo 311

(R)-N-ciclopropil-N'-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}diamida sulfúrica (compuesto 317)

- 5 De acuerdo con el ejemplo 37, usando el compuesto BZ (223 mg, 0,656 mmol) y el compuesto FZ (89,4 mg, 0,656 mmol), se obtuvo el compuesto 317 (172 mg, rendimiento: 60%).

ESIMS m/z: 440 (M + H)⁺.

Ejemplo 312

2-cloro-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-2(1H)piridon-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 318)

- 10 De acuerdo con el ejemplo 37, usando el compuesto BAA (71,0 mg, 0,190 mmol), se obtuvo el compuesto 318 (15,0 mg, rendimiento: 15%). ESIMS m/z: 524 (M + H)⁺.

Ejemplo 313

(R)-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 319)

- 15 De acuerdo con el ejemplo 8, usando el compuesto AH (429 mg, 1,50 mmol) y el compuesto EZ (344 mg, 1,80 mmol), se obtuvo el compuesto 319 (420 mg, rendimiento: 63%).

ESIMS m/z: 441 (M + H)⁺.

Ejemplo 314

(S)-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 320)

- 20 De acuerdo con el ejemplo 8, usando el compuesto AH (429 mg, 1,50 mmol) y el compuesto EAA (344 mg, 1,80 mmol), se obtuvo el compuesto 320 (395 mg, rendimiento: 60%).

ESIMS m/z: 441 (M + H)⁺.

Ejemplo 315

2-cloro-N-{3-[(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi]-quinoxalin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 321)

- 25 De acuerdo con el ejemplo 37, usando el compuesto BAB (102 mg, 0,221 mmol), se obtuvo el compuesto 321 (15,7 mg, rendimiento: 15%).

ESIMS m/z: 486 (M + H)⁺.

Ejemplo 316

N-{3-[(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 322)

- 30 De acuerdo con el ejemplo 37, usando el compuesto BAB (307 mg, 0,664 mmol) y el compuesto FS (81,8 mg, 0,664 mmol), se obtuvo el compuesto 322 (44,9 mg, rendimiento: 15%).

ESIMS m/z: 418 (M + H)⁺.

Ejemplo 317

N-propil-N'-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(2-metiltiazol-5-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}diamida sulfúrica (compuesto 323)

- 35 De acuerdo con el ejemplo 37, usando el compuesto BY (108 mg, 0,300 mmol) y el compuesto GD (62,0 mg, 0,450 mmol), se obtuvo el compuesto 323 (55,0 mg, rendimiento: 40%).

ESIMS m/z: 462 (M + H)⁺.

Ejemplo 318

N-ciclopropil-N'-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(2-metiltiazol-5-il)etoxi]quinoxalin-2-il}diamida sulfúrica (compuesto 324)

- 40 De acuerdo con el ejemplo 37, usando el compuesto BY (108 mg, 0,300 mmol) y el compuesto FZ (61,0 mg, 0,450 mmol), se obtuvo el compuesto 324 (42,0 mg, rendimiento: 30%).

ESIMS m/z: 460 (M + H)⁺.

Ejemplo 319

2-cloro-N-3-[[2,2,2-trifluoro-1-(1-metilpiperidin-4-il)-etoxi]quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 325)

5 De acuerdo con el ejemplo 8, usando el compuesto AD (70,0 mg, 0,198 mmol) y el compuesto EAC (58,6 mg, 0,297 mmol), se obtuvo el compuesto 325 (91,2 mg, rendimiento: 89%).

ESIMS m/z: 515 (M + H)⁺.

Ejemplo 320

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 326)

10 De acuerdo con el ejemplo 8, usando el compuesto AH (70,0 mg, 0,245 mmol) y el compuesto EAC (72,5 mg, 0,367 mmol), se obtuvo el compuesto 326 (85,4 mg, rendimiento: 78%).

ESIMS m/z: 447 (M + H)⁺.

Ejemplo 321

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piperidin-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 327)

Etapa 1

15 De acuerdo con el ejemplo 8, usando el compuesto AH (1,00 g, 3,50 mmol) y el compuesto EAB (1,33 mg, 4,20 mmol), se obtuvo la N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-benciloxicarbonilpiperidin-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (1,88 g, rendimiento: 95%).

Etapa 2

20 Se suspendió paladio/carbón al 10% (15,0 mg) en tetrahidrofurano (1,0 ml). A este se añadió una disolución en tetrahidrofurano (2,0 ml) de N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-benciloxicarbonilpiperidin-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (150 mg, 0,245 mmol) y la mezcla se agitó con una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción, se añadieron paladio/carbón al 10% (15,0 mg) y etanol (2,0 ml) y la mezcla se agitó con una corriente de hidrógeno a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se separó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en
25 capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 9/1) para dar el compuesto 327 (38,7 mg, rendimiento: 37%).

ESIMS m/z: 433 (M + H)⁺.

Ejemplo 322

N-propil-N'-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}diamida sulfúrica (compuesto 328)

30 De acuerdo con el ejemplo 37, usando el compuesto BAC (78,4 mg, 0,218 mmol) y el compuesto GD (30,1 mg, 0,218 mmol), se obtuvo el compuesto 328 (42,1 mg, rendimiento: 42%).

ESIMS m/z: 462 (M + H)⁺.

Ejemplo 323

N-ciclopropil-N'-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}diamida sulfúrica (compuesto 329)

35 De acuerdo con el ejemplo 37, usando el compuesto BAC (82,1 mg, 0,228 mmol) y el compuesto FZ (31,1 mg, 0,228 mmol), se obtuvo el compuesto 329 (38,1 mg, rendimiento: 36%).

ESIMS m/z: 460 (M + H)⁺.

Ejemplo 324

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-acetilpiperidin-4-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 330)

40 El compuesto 327 (59,0 mg, 0,136 mmol) se disolvió en piridina (0,5 ml). A este se añadió anhídrido acético (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se detuvo por adición de agua, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 19/1) para dar la N-acetil-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-acetilpiperidin-4-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (55,8 mg). El compuesto obtenido (55,8 mg) se disolvió en metanol (1,0
45 ml). A este se añadió carbonato potásico (56,4 mg, 0,408 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 4 h. La reacción se detuvo por adición de agua, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1) para dar el compuesto 330 (50,8 mg, rendimiento: 79%).

5 ESIMS m/z: 475 (M + H)⁺.

Ejemplo 325

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(5-metilpiridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 331)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando el compuesto AH (100 mg, 0,350 mmol) y el compuesto EAD (201 mg, 1,05 mmol), se obtuvo el compuesto 331 (30,0 mg, rendimiento: 19%).

10 ESIMS m/z: 441 (M + H)⁺.

Ejemplo 326

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(5-fluoropiridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 332)

De acuerdo con el ejemplo 37, usando el compuesto BAD (100 mg, 0,280 mmol) y el compuesto FS (34,4 mg, 0,280 mmol), se obtuvo el compuesto 332 (52,8 mg, rendimiento: 42%).

15 ESIMS m/z: 445 (M + H)⁺.

Ejemplo 327

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-2(1H)piridon-4-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 333)

De acuerdo con el ejemplo 37, usando el compuesto BAA (384 mg, 1,04 mmol) y el compuesto FS (192 mg, 1,56 mmol), se obtuvo el compuesto 333 (15,0 mg, rendimiento: 3%).

20 ESIMS m/z: 457 (M + H)⁺.

Ejemplo 328

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(5-metoxipiridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 334)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando el compuesto AH (86,0 mg, 0,300 mmol) y el compuesto CV (93,0 mg, 0,450 mmol), se obtuvo el compuesto 334 (34,0 mg, rendimiento: 25%).

25 ESIMS m/z: 457 (M + H)⁺.

Ejemplo 329 N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(5-cloropiridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 335)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando el compuesto AH (129 mg, 0,450 mmol) y el compuesto EAF (64,0 mg, 0,300 mmol), se obtuvo el compuesto 335 (40,0 mg, rendimiento: 29%).

ESIMS m/z: 461 (M + H)⁺.

30 Ejemplo 330

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 336)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando el compuesto AH (51,3 mg, 0,180 mmol) y el compuesto EAG (70,3 mg, 0,269 mmol), se obtuvo el compuesto 336 (57,0 mg, rendimiento: 62%).

ESIMS m/z: 511 (M + H)⁺.

35 Ejemplo 331

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 337)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando el compuesto AH (35,1 mg, 0,122 mmol) y el compuesto EAH (44,4 mg, 0,184 mmol), se obtuvo el compuesto 337 (58,9 mg, rendimiento: 98%).

ESIMS m/z: 491 (M + H)⁺.

40

Ejemplo 332

2-cloro-N-3-[[2,2,2-trifluoro-1-(5-cloropiridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 338)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando el compuesto AD (159 mg, 0,450 mmol) y el compuesto EAF (64,0 mg, 0,300 mmol), se obtuvo el compuesto 338 (37,0 mg, rendimiento: 23%).

5 ESIMS m/z: 528 (M + H)⁺.

Ejemplo 333

2-cloro-N-3-[[2,2,2-trifluoro-1-(5-fluoropiridin-3-il)-etoxi]quinoxalin-2-il]bencenosulfonamida (compuesto 339)

De acuerdo con el ejemplo 37, usando el compuesto BAD (107 mg, 0,300 mmol), se obtuvo el compuesto 339 (69,0 mg, rendimiento: 49%).

10 ESIMS m/z: 513 (M + H)⁺.

Ejemplo 334

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-propionilpiperidin-4-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 340)

De acuerdo con el ejemplo 8, usando el compuesto AH (106 mg, 0,370 mmol) y el compuesto EAI (133 mg, 0,555 mmol), se obtuvo el compuesto 340 (159 mg, rendimiento: 88%).

15 ESIMS m/z: 489 (M + H)⁺.

Ejemplo 335

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-ciclopropanocarbonilpiperidin-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 341)

20 De acuerdo con el ejemplo 8, usando el compuesto AH (122 mg, 0,427 mmol) y el compuesto EAJ (161 mg, 0,640 mmol), se obtuvo el compuesto 341 (182 mg, rendimiento: 85%).

ESIMS m/z: 501 (M + H)⁺.

Ejemplo 336

(S)-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(2-metiltiazol-5-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 342)

25 De acuerdo con el ejemplo 8, usando el compuesto AH (486 mg, 1,70 mmol) y el compuesto EAK (402 mg, 2,04 mmol), se obtuvo el compuesto 342 (355 mg, rendimiento: 47%).

ESIMS m/z: 447 (M + H)⁺.

Ejemplo 337

(R)-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(2-metiltiazol-5-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 343)

30 De acuerdo con el ejemplo 8, usando el compuesto AH (486 mg, 1,70 mmol) y el compuesto EAL (402 mg, 2,04 mmol), se obtuvo el compuesto 343 (450 mg, rendimiento: 59%).

ESIMS m/z: 447 (M + H)⁺.

Ejemplo 338

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(2-metiltiazol-4-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 344)

35 De acuerdo con el ejemplo 37, usando el compuesto BAE (70,0 mg, 0,195 mmol) y el compuesto FS (28,7 mg, 0,233 mmol), se obtuvo compuesto 344 (70,3 mg, rendimiento: 81%).

ESIMS m/z: 447 (M + H)⁺.

Ejemplo 339

N-{3-[(2-metiltiazol-5-il)metoxi]quinoxalin-2-il}-propano-1-sulfonamida (compuesto 345)

40 De acuerdo con el ejemplo 8, usando el compuesto AH (486 mg, 1,70 mmol) y el compuesto EAM (402 mg, 2,04 mmol), se obtuvo el compuesto 345 (71,9 mg, rendimiento: 76%).

ESIMS m/z: 379 (M + H)⁺.

Ejemplo 340

(S)-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 346) y (R)-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 347)

- 5 La separación del compuesto 215 por cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa (CHIRALPAK (marca registrada) IC, hexano/acetato de etilo = 9/1) dio el compuesto 346 y el compuesto 347.

Compuesto 346

ESIMS m/z: 434 (M + H)⁺.

Compuesto 347

ESIMS m/z: 434 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 341

(R)-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-cloropiridin-3-il)etoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 348)

La separación del compuesto 278 por cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa (CHIRALPAK (marca registrada) IC, hexano/acetato de etilo = 9/1) dio el compuesto 348.

Ejemplo 342

- 15 (R)-N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(3-cianofenil)etoxi]-quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 349)

La separación del compuesto 290 por cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa (CHIRALPAK (marca registrada) IC, hexano/acetato de etilo = 9/1) dio el compuesto 349.

Ejemplo 343

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 350)

- 20 De acuerdo con el ejemplo 37, usando el compuesto BAF (70,0 mg, 0,192 mmol) y el compuesto FS (28,4 mg, 0,230 mmol), se obtuvo el compuesto 350 (55,4 mg, rendimiento: 64%).

ESIMS m/z: 452 (M + H)⁺.

Ejemplo 344

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-cianotetrahydro-2H-piran-4-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 351)

- 25 De acuerdo con el ejemplo 37, usando el compuesto BAG (70,0 mg, 0,188 mmol) y el compuesto FS (27,8 mg, 0,226 mmol), se obtuvo el compuesto 351 (76,9 mg, rendimiento: 89%).

ESIMS m/z: 459 (M + H)⁺.

Ejemplo 345

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 352)

- 30 De acuerdo con el ejemplo 8, usando el compuesto AH (70, 0 mg, 0,245 mmol) y el compuesto EAP (73,5 mg, 0,367 mmol), se obtuvo el compuesto 352 (14,9 mg, rendimiento: 14%).

ESIMS m/z: 450 (M + H)⁺.

Ejemplo 346

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 353)

- 35 De acuerdo con el ejemplo 8, usando el compuesto AH (70,0 mg, 0,245 mmol) y el compuesto EAQ (78,6 mg, 0,367 mmol), se obtuvo el compuesto 353 (83,1 mg, rendimiento: 73%).

ESIMS m/z: 464 (M + H)⁺.

Ejemplo 347

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-acetil-4-fluoropiperidin-4-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 354)

- 40 De acuerdo con el ejemplo 8, usando el compuesto AH (70,0 mg, 0,245 mmol) y el compuesto EAR (89,4mg, 0,367mmol), se obtuvo el compuesto 354 (43,0 mg, rendimiento: 36%).

ESIMS m/z: 493 (M + H)⁺.

Ejemplo 348 N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 355)

- 5 De acuerdo con el ejemplo 37, usando el compuesto BAH (74,6 mg, 0,169 mmol) y el compuesto FS (22,9 mg, 0,186 mmol), se obtuvo el compuesto 355 (58,1 mg, rendimiento: 65%).

ESIMS m/z: 529 (M + H)⁺.

Ejemplo 349

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-acetil-4-metilpiperidin-4-il)-etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 356)

- 10 De acuerdo con el ejemplo 8, usando el compuesto AH (67,0 mg, 0,245 mmol) y el compuesto EAT (84,1 mg, 0,352 mmol), se obtuvo el compuesto 356 (66,7 mg, rendimiento: 58%).

ESIMS m/z: 489 (M + H)⁺.

Ejemplo 350

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metanosulfonyl-4-metil-piperidin-4-il)etoxi]quinoxalin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 357)

- 15 De acuerdo con el ejemplo 37, usando el compuesto BAI (140 mg, 0,320 mmol) y el compuesto FS (39,4 mg, 0,320 mmol), se obtuvo el compuesto 357 (64,8 mg, rendimiento: 39%).

ESIMS m/z: 525 (M + H)⁺.

Ejemplo 351 N-{2-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinolin-3-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 358)

- 20 El compuesto HF (105 mg, 0,330 mmol) se disolvió en piridina (1,05 ml). A este se añadió cloruro de propano-1-sulfonylo (0,111 ml, 0,990 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa de cloruro amónico, y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 3/1) para dar el compuesto 358 (80,0 mg, rendimiento: 57%).

- 25 ESIMS m/z: 426 (M + H)⁺.

Ejemplo 352

2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalina (compuesto 359)

De acuerdo con el ejemplo 132, usando el compuesto BJ (55,0 mg, 0,163 mmol) y el compuesto GR (25,7 mg, 0,163 mmol), se obtuvo el compuesto 359 (42,0 mg, rendimiento: 61%).

- 30 ESIMS m/z: 425 (M + H)⁺.

Ejemplo 353

2-cloro-N-{2-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinolin-3-il}bencenosulfonamida (compuesto 360)

De acuerdo con el ejemplo 351, usando el compuesto HF (105 mg, 0,330 mmol), se obtuvo el compuesto 360 (110 mg, rendimiento: 68%).

- 35 ESIMS m/z: 494 (M + H)⁺.

Ejemplo 354

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-pirido[3,4-b]pirazin-2-il}propano-1-sulfonamida (compuesto 361)

Etapa 1

- 40 El compuesto HG (830 mg, 4,15 mmol) se disolvió en DMF (30,0 ml). A este se añadió carbonato amónico (2,39 g, 24,9 mmol) y la mezcla se agitó con calor a 60°C durante 10 min. Después, se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se sometió a purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 3-cloropirido[3,4-b]pirazin-2-amina (479 mg, rendimiento: 64%).

ESIMS m/z: 181 (M + H)⁺.

Etapa 2

De acuerdo con el ejemplo 90, usando el compuesto CB (441 mg, 2,49 mmol) y la 3-cloropirido[3,4-b]pirazin-2-amina (150 mg, 0,830 mmol) obtenida en la etapa 1, se obtuvo la 3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-pirido[3,4-b]pirazin-2-amina (106 mg, rendimiento: 40%).

ESIMS m/z: 322 (M + H)⁺.

Etapa 3

La 3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-pirido[3,4-b]pirazin-2-amina (100 mg, 0,310 mmol) obtenida en la etapa 2 se disolvió en THF (2,50 ml). A esta se añadieron cloruro de propano-1-sulfonilo (0,094 ml, 0,840 mmol) e hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,0 mg, 0,560 mmol), y la mezcla se agitó con calor a 80°C durante 4 h. La reacción se detuvo por adición de agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 16/1) para dar el compuesto 361 (40,0 mg, rendimiento: 30%).

ESIMS m/z: 428 (M + H)⁺.

Ejemplo 355

2-cloro-N-{2-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-pirido[3,4-b]pirazin-2-il}bencenosulfonamida (compuesto 362)

De acuerdo con la etapa 3 del ejemplo 354, usando 3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-pirido[3,4-b]pirazin-2-amina (90 mg, 0,280 mmol) obtenida en la etapa 2 del ejemplo 354, se obtuvo el compuesto 362 (59,0 mg, 0,280 mmol).

ESIMS m/z: 496 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 6-1

2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA)

Se suspendieron 2,3-dicloroquinoxalina (1,00 g, 5,02 mmol), 2,3-diclorobencenosulfonamida (1,41 g, 5,02 mmol) y carbonato potásico (694 mg, 5,02 mmol) en dimetilsulfóxido (30 ml) y la mezcla se agitó a 150°C durante 3 h. La mezcla de reacción se añadió lentamente a una mezcla (300 ml) de una disolución acuosa de ácido acético al 1% y hielo, y la mezcla se agitó durante 3 h. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. Después, se llevó a cabo la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2,3-dicloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AA) (1,53 g, rendimiento: 78%).

ESIMS m/z: 389 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,39-7,72 (m, 2H), 7,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,21-8,50 (m, 1,5H), 12,18 (s ancho, 0,5H).

Ejemplo de referencia 6-2

N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-metilbencenosulfonamida (compuesto AB)

De acuerdo con la etapa del ejemplo 6-1, usando 2,3-dicloroquinoxalina (1,00 g, 5,02 mmol) disuelta en dimetilsulfóxido (30 ml), 4-metilbenceno-1-sulfonamida (860 mg, 5,02 mmol) y carbonato potásico (694 mg, 5,02 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 4,2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-4-metilbencenosulfonamida (compuesto AB) (1,24 g, rendimiento: 74%).

ESIMS m/z: 336, 334 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 2,42 (s, 3H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,61-7,70 (m, 2H), 7,87 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 8,03 (s ancho, 1H), 8,19 (d, J = 7,7 Hz, 2H).

Ejemplo de referencia 6-3

2-(trifluorometil)-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AC)

A una disolución de amoníaco en metanol 7 mol/l (4,0 ml), se añadió cloruro de 2-(trifluorometil)bencenosulfonilo (200 mg, 0,818 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de concentrar la mezcla de reacción, se añadieron al residuo 2,3-dicloroquinoxalina (162 mg, 0,818 mmol), carbonato potásico (113 mg, 0,818 mmol) y dimetilsulfóxido (5,0 ml), y la mezcla se agitó a 150°C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió lentamente a una mezcla (50 ml) de una disolución acuosa de ácido acético al 1% y hielo, y la mezcla se agitó durante 3 h. El sólido resultante se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 19/1). Después, la purificación por suspensión se llevó a cabo usando hexano, para dar la 2-(trifluorometil)-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AC) (97,0 mg, rendimiento: 31%).

ESIMS m/z: 388 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,30-7,89 (m, 8H), 8,69 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 6-4

2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD)

5 De acuerdo con la etapa del ejemplo 6-1, usando 2,3-dicloroquinoxalina (5,00 g, 25,1 mmol) disuelta en dimetilsulfóxido (100 ml), 2-clorobenceno-1-sulfonamida (4,81 g, 25,1 mmol) y carbonato potásico (3,47 g, 25,1 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)bencenosulfonamida (compuesto AD) (8,30 g, rendimiento: 93%).

10 ESIMS m/z: 354, 352 (M - H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,51-7,64 (m, 6H), 7,87 (dd, J = 1,1, 7,7 Hz, 1H), 8,29 (s ancho, 1H), 8,53 (s ancho, 1H).

Ejemplo de referencia 6-5

N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-2-fluorobencenosulfonamida (compuesto AE)

15 De acuerdo con el ejemplo de referencia 6-1, usando 2,3-dicloroquinoxalina (80 mg, 0,40 mmol), dimetilsulfóxido (2 ml), 2-fluorobencenosulfonamida (70 mg, 0,40 mmol) y carbonato potásico (56 mg, 0,40 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1,5 h. Así, se obtuvo la N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-2-fluorobencenosulfonamida (compuesto AE) (101 mg, rendimiento: 75%).

ESIMS m/z: 338 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 6-6

5-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto AF)

20 De acuerdo con el ejemplo de referencia 6-1, usando 2,3-dicloroquinoxalina (600 mg, 3,0 mmol), dimetilsulfóxido (6 ml), el compuesto FB (632 mg, 3,0 mmol) y carbonato potásico (416 mg, 3,0 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Así, se obtuvo la 5-cloro-N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto AF) (958 mg, rendimiento: 86%).

ESIMS m/z: 373 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,60 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 7,52-8,30 (m, 4H).

25 Ejemplo de referencia 6-7

N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida (compuesto AG)

30 De acuerdo con el ejemplo de referencia 6-1, usando 2,3-dicloroquinoxalina (600 mg, 3,0 mmol), dimetilsulfóxido (6 ml), el compuesto FC (531 mg, 3,0 mmol) y carbonato potásico (416 mg, 3,0 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Así, se obtuvo la N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida (compuesto AG) (873 mg, rendimiento: 86%).

ESIMS m/z: 339 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,56 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 7,59-8,01 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 6-8

N-(3-cloroquinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto AH)

35 De acuerdo con el ejemplo de referencia 6-1, usando 2,3-dicloroquinoxalina (836 mg, 4,2 mmol), dimetilsulfóxido (8 ml), el compuesto FS (517 mg, 4,2 mmol) y carbonato potásico (580 mg, 4,2 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 150°C durante 1 h. Así, se obtuvo la N-(3-cloroquinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto AH) (1,1 g, rendimiento: 92%).

ESIMS m/z: 286 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,12 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,92-2,06 (m, 2H), 3,77 (s ancho, 2H), 7,39-8,09 (m, 4H).

40 Ejemplo de referencia 7-1

2-amino-3-[(piridin-3-il)metoxi]quinoxalina (compuesto BA)

Etapa 1

45 Se suspendieron 2,3-dicloroquinoxalina (9,90 g, 50,0 mmol) y carbonato amónico (24,3 g, 300 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) en un tubo de acero inoxidable herméticamente cerrado y la mezcla se agitó a 60°C durante 72 h. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a

presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/3). Después, se llevó a cabo la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2-amino-3-cloroquinoxalina (2,41 g, rendimiento: 27%).

ESIMS m/z: 180 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 5,37 (s ancho, 2H), 7,43-7,50 (m, 1H), 7,59-7,70 (m, 2H), 7,84-7,87 (m, 1H).

Etapa 2

Se disolvió 3-piridinametanol (487 µl, 5,01 mmol) en tetrahidrofurano (6,0 ml). A este se añadió hidruro sódico al 60% (en aceite) (200 mg, 5,01 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min. A esta se añadió 2-amino-3-cloroquinoxalina (300 mg, 1,67 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Después, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 9/1). Después, la purificación por suspensión se llevó a cabo usando éter diisopropílico, para dar la 2-amino-3-[(piridin-3-il)metoxi]quinoxalina (compuesto BA) (383 mg, rendimiento: 91%).

ESIMS m/z: 443 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 5,20 (s ancho, 2H), 5,61 (s, 2H), 7,32-7,48 (m, 3H), 7,62 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,84-7,87 (m, 1H), 8,62 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 7-2

2-amino-3-[(4-metoxifenil)metoxi]quinoxalina (compuesto BB)

De acuerdo con la etapa 2 del ejemplo de referencia 7-1, usando alcohol 4-metoxibencílico (625 µl, 5,01 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (200 mg, 5,01 mmol), tetrahidrofurano (6,0 ml) y 2-amino-3-cloroquinoxalina (300 mg, 1,67 mmol); la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 17 h. Después, se llevó a cabo la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2-amino-3-[(4-metoxifenil)metoxi]quinoxalina (compuesto BB) (357 mg, rendimiento: 76%).

ESIMS m/z: 282 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 3,83 (s, 3H), 5,23 (s ancho, 2H), 5,50 (s, 2H), 6,91-6,90 (m, 2H), 7,34-7,37 (m, 4H), 7,60 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 1,8, 7,7 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 7-3

2-amino-3-[(2-naftil)metoxi]quinoxalina (compuesto BC)

De acuerdo con la etapa 2 del ejemplo de referencia 7-1, usando 2-naftalenometanol (792 mg, 5,01 mmol), hidruro sódico al 60% (en aceite) (200 mg, 5,01 mmol), tetrahidrofurano (6,0 ml) y 2-amino-3-cloroquinoxalina (300 mg, 1,67 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 17 h. Después, se llevó a cabo la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar la 2-amino-3-[(naftalen-2-il)metoxi]quinoxalina (compuesto BC) (413 mg, rendimiento: 82%).

ESIMS m/z: 302 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 5,23 (s ancho, 2H), 5,74 (s, 2H), 7,26-7,97 (m, 11H).

Ejemplo de referencia 7-4

2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-4-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BD)

El compuesto CO (500 mg, 2,82 mmol) se suspendió en tetrahidrofurano (10 ml). A este se añadió hidruro sódico al 60% (en aceite) (124 mg, 3,11 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. A esta se añadió 2,3-dicloroquinoxalina (618 mg, 3,11 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió disolución saturada de cloruro amónico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 19/1) para dar la 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-4-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BD) (557 mg, rendimiento: 58%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 6,76 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,62-7,73 (m, 2H), 7,77-7,80 (m, 1H), 7,96-7,99 (m, 1H), 8,70-8,72 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 7-5

2-cloro-3-[tetrahidropiran-4-il(piridin-3-il)metoxi]-quinoxalina (compuesto BE)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-4, usando el compuesto CW (148 mg, 0,766 mmol), tetrahidrofurano (3,0

ml), hidruro sódico al 60% (en aceite) (36,8 mg, 0,919 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (183 mg, 0,919 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 19/1) para dar la 2-cloro-3-[tetrahidropiran-4-il(piridin-3-il)metoxi]-quinoxalina (compuesto BE) (176 mg, rendimiento: 65%).

- 5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,34-1,63 (m, 3H), 1,99-2,03 (m, 1H), 2,30-2,35 (m, 1H), 3,35-3,50 (m, 2H), 4,03 (ddd, $J = 3,3, 11,0, 22,4$ Hz, 2H), 6,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 5,1, 8,1$ Hz, 1H), 7,53-7,66 (m, 2H), 7,72-7,82 (m, 2H), 7,90 (dd, $J = 1,5, 8,1$ Hz, 1H), 8,53 (dd, $J = 1,5, 4,8$ Hz, 1H), 8,77 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 7-6

2-cloro-3-[4-fluorotetrahidropiran-4-il(piridin-3-il)-metoxi]quinoxalina (compuesto BF)

- 10 De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-4, usando el compuesto CX (417 mg, 1,97 mmol), tetrahidrofurano (8,0 ml), hidruro sódico al 60% (en aceite) (94,8 mg, 2,37 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (472 mg, 2,37 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/ metanol = 19/1) para dar la 2-cloro-3-[4-fluorotetrahidropiran-4-il(piridin-3-il)-metoxi]quinoxalina (compuesto BF) (651 mg, rendimiento: 65%).
- 15 ESIMS m/z : 373 ($M + H$) $^+$; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,66-1,74 (m, 1H), 1,82-2,12 (m, 3H), 3,68-3,79 (m, 2H), 3,87-3,95 (m, 2H), 6,26 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 7,31 (ddd, $J = 0,7, 4,8, 7,7$ Hz, 1H), 7,55-7,67 (m, 2H), 7,74 (dd, $J = 1,8, 8,1$ Hz, 1H), 7,87-7,93 (m, 1H), 8,57 (dd, $J = 1,8, 4,8$ Hz, 1H), 8,79 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 7-7

2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-cianofenil)etoxi]-quinoxalina (compuesto BG)

- 20 De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-4, usando el compuesto CL (70,7 mg, 0,352 mmol), tetrahidrofurano (1,5 ml), hidruro sódico al 60% (en aceite) (14,1 mg, 0,352 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (70,0 mg, 0,352 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 19/1) para dar la 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-cianofenil)etoxi]-quinoxalina (compuesto BG) (41,8 mg, rendimiento: 33%).
- 25 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): 6,80 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,62-7,81 (m, 7H), 7,97 (dd, $J = 1,8, 7,7$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 7-8

2-cloro-3-[[4-(piridin-3-il)tetrahidropiran-4-il]oxi]-quinoxalina (compuesto BH)

- 30 El compuesto DF (70,0 mg, 0,391 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (155 mg, 0,781 mmol) se disolvieron en 1,2-dimetoxietano (10 ml). A estos se añadió hidruro sódico al 60% (en aceite) (23,5 mg, 0,587 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla se agitó a 100°C durante 15 h. Después, se añadió disolución saturada de cloruro amónico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 19/1) para dar la 2-cloro-3-[[4-(piridin-3-il)tetrahidropiran-4-il]oxi]-quinoxalina (compuesto BH) (28,0 mg, rendimiento: 21%).
- 35 ESIMS m/z : 342 (M^+) $^+$; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): 2,29-2,39 (m, 2H), 2,83-2,87 (m, 2H), 3,96-4,00 (m, 4H), 7,25 (ddd, $J = 0,7, 4,8, 8,1$ Hz, 1H), 7,40-7,47 (m, 1H), 7,48-7,57 (m, 2H), 7,78 (ddd, $J = 1,8, 2,2, 8,1$ Hz, 1H), 7,83-7,89 (m, 1H), 8,50 (dd, $J = 1,8, 4,8$ Hz, 1H), 8,80 (dd, $J = 0,7, 2,2$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 7-9

2-cloro-3-[1-metil-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalina (compuesto BI)

- 40 De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-8, usando el compuesto DG (137 mg, 0,999 mmol), 2,3-dicloroquinoxalina (398 mg, 2,00 mmol), 1,2-dimetoxietano (5,0 ml) e hidruro sódico al 60% (en aceite) (60,0 mg, 1,50 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 100°C durante 15 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/ metanol = 19/1) para dar la 2-cloro-3-[1-metil-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalina (compuesto BI) (102 mg, rendimiento: 34%).
- 45 ESIMS m/z : 300 ($M + H$) $^+$; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): 2,09 (s, 6H), 7,24 (ddd, $J = 0,7, 4,8, 8,1$ Hz, 1H), 7,48-7,60 (m, 3H), 7,81 (ddd, $J = 1,8, 2,2, 8,1$ Hz, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 8,48 (dd, $J = 1,8, 4,8$ Hz, 1H), 8,80 (dd, $J = 0,7, 2,2$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 7-10

2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ)

- 50 De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-4, usando el compuesto CB (78 mg, 0,44 mmol), tetrahidrofurano (3 ml),

hidruro sódico al 60% (en aceite) (32 mg, 0,80 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (80 mg, 0,40 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 3/1) para dar la 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BJ) (78 mg, rendimiento: 57%).

- 5 ESIMS m/z: 340 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 6,81 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 5,0, 7,9 Hz, 1H), 7,61-7,73 (m, 2H), 7,80-7,83 (m, 1H), 7,95-8,03 (m, 2H), 8,67 (dd, J = 1,7, 5,0 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 7-11

2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-etoxi]quinoxalina (compuesto BK)

- 10 De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-4, usando el compuesto DK (199 mg, 1,1 mmol), tetrahidrofurano (8 ml), hidruro sódico al 60% (en aceite) (80 mg, 2,0 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (200 mg, 1,0 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/ metanol = de 1/0 a 20/1) para dar la 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-etoxi]quinoxalina (compuesto BK) (210 mg, rendimiento: 61%).

- 15 ESIMS m/z: 343 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 3,95 (s, 3H), 6,92 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,63-7,77 (m, 2H), 7,79-7,87 (m, 1H), 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 7-12

2-cloro-5-[1-(3-cloroquinoxalin-2-iloxi)-2,2,2-trifluoroetil]tiazol (compuesto BL)

- 20 De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-4, usando el compuesto DV (360 mg, 1,7 mmol), tetrahidrofurano (12 ml), hidruro sódico al 60% (en aceite) (120 mg, 3 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (300 mg, 1,5 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 60°C durante 6 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 5/1) para dar el 2-cloro-5-[1-(3-cloroquinoxalin-2-iloxi)-2,2,2-trifluoroetil]tiazol (compuesto BL) (167 mg, rendimiento: 29%).

ESIMS m/z: 381 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 7,05 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 7,62-8,01 (m, 5H).

Ejemplo de referencia 7-13

- 25 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)-etoxi]quinoxalina (compuesto BM)

- 30 De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-4, usando el compuesto CK (58 mg, 0,30 mmol), tetrahidrofurano (3 ml), hidruro sódico al 60% (en aceite) (22 mg, 0,55 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (108 mg, 0,28 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 3/1) para dar la 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)-etoxi]quinoxalina (compuesto BM) (80 mg, rendimiento: 82%).

ESIMS m/z: 356 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,57 (s, 3H), 6,76 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,58-8,00 (m, 5H), 8,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 7-14

1-{4-[1-(3-cloroquinoxalin-2-iloxi)-2,2,2-trifluoroetil]-fenil}-N,N-dimetilmetanamina (compuesto BN)

- 35 De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-4, usando el compuesto ER (280 mg, 1,2 mmol), tetrahidrofurano (8,7 ml), hidruro sódico al 60% (en aceite) (87 mg, 2,2 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (217 mg, 1,1 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/1) para dar la 1-{4-[1-(3-cloroquinoxalin-2-iloxi)-2,2,2-trifluoroetil]-fenil}-N,N-dimetilmetanamina (compuesto BN) (280 mg, rendimiento: 65%).

- 40 ESIMS m/z: 396 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,22 (s, 6H), 3,41 (s, 2H), 6,78 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57-7,72 (m, 4H), 7,80 (dd, J = 1,3, 7,9 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 1,3, 7,9 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 7-15

2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-cianofenil)etoxi]-quinoxalina (compuesto BO)

- 45 De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-4, usando el compuesto CL (70,7 mg, 0,352 mmol), tetrahidrofurano (1,5 ml), hidruro sódico al 60% (en aceite) (14,1 mg, 0,352 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (70,0 mg, 0,352 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 19/1) para dar la 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-cianofenil)etoxi]-quinoxalina (compuesto BO) (41,8 mg, rendimiento: 33%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 6,80 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,62-7,81 (m, 7H), 7,97 (dd, J = 1,8, 7,7 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 7-16

2-cloro-3-[2-metil-1-(piridin-3-il)propoxi]quinoxalina (compuesto BP)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-4, usando el compuesto CE (360 mg, 2,4 mmol), tetrahidrofurano (17 ml), hidruro sódico al 60% (en aceite) (168 mg, 4,2 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (418 mg, 2,1 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 2/1) para dar la 2-cloro-3-[2-metil-1-(piridin-3-il)propoxi]quinoxalina (compuesto BP) (620 mg, rendimiento: 94%).

ESIMS m/z: 314 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,33-2,47 (m, 1H), 6,00 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,23-7,31 (m, 1H), 7,48-7,67 (m, 2H), 7,69-7,82 (m, 2H), 7,84-7,93 (m, 1H), 8,51 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 7-17

2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-etoxi]quinoxalina (compuesto BQ)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-4, usando el compuesto EA (325 mg, 1,8 mmol), tetrahidrofurano (12 ml), hidruro sódico al 60% (en aceite) (118 mg, 2,9 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (292 mg, 1,5 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 4/1) para dar la 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-etoxi]quinoxalina (compuesto BQ) (356 mg, rendimiento: 70%).

ESIMS m/z: 347 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,57-1,87 (m, 4H), 2,28-2,48 (m, 1H), 3,45 (td, J = 2,2, 11,6 Hz, 2H), 4,02 (td, J = 2,2, 11,6 Hz, 2H), 5,87-6,00 (m, 1H), 7,61-7,77 (m, 2H), 7,85 (dd, J = 1,6, 8,1 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 1,6, 8,1 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 7-18

2-cloro-3-{metoxicarbonil[4-(trifluorometil)fenil]-metoxi}quinoxalina (compuesto BR)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-4, usando el compuesto CH (71,6 mg, 0,306 mmol), tetrahidrofurano (1,5 ml), hidruro sódico al 60% (en aceite) (12,2 mg, 0,306 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (60,9 mg, 0,306 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 19/1) para dar la 2-cloro-3-{metoxicarbonil[4-(trifluorometil)fenil]-metoxi}quinoxalina (compuesto BR) (50,1 mg, rendimiento: 41%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 3,76 (s, 3H), 6,44 (s, 1H), 7,61-7,74 (m, 4H), 7,82-7,87 (m, 3H), 7,98 (dd, J = 1,5, 7,7 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 7-19

2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-cianopiridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BS)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-4, usando el compuesto ES (424 mg, 2,10 mmol), tetrahidrofurano (8,0 ml), hidruro sódico al 60% (en aceite) (101 mg, 2,52 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (501 mg, 2,52 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar la 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(6-cianopiridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BS) (292 mg, rendimiento: 38%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 6,85 (q, J = 6,2 Hz, 1H), 7,64-7,81 (m, 4H), 7,99 (dd, J = 1,5, 7,7 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 2,2, 7,7 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 7-20

2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-2(1H)piridon-5-il)-etoxi]quinoxalina (compuesto BT)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-4, usando el compuesto ET (214 mg, 1,03 mmol), tetrahidrofurano (5,0 ml), hidruro sódico al 60% (en aceite) (49,6 mg, 1,24 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (247 mg, 1,24 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/ acetato de etilo = 1/1) para dar la 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-2(1H)piridon-5-il)-etoxi]quinoxalina (compuesto BT) (250 mg, rendimiento: 66%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 3,57 (s, 3H), 6,54 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,59-7,76 (m, 4H), 7,83 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 7-21

2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(tiazol-5-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BU)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-4, usando el compuesto DL (446 mg, 2,46 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (446 mg, 2,24 mmol), se obtuvo el compuesto BU (495 mg, rendimiento: 64%).

5 ESIMS m/z: 346 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 7-22

2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-etoxi]quinoxalina (compuesto BV)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-4, usando el compuesto DK (420 mg, 2,11 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (420 mg, 2,11 mmol), se obtuvo el compuesto BV (435 mg, rendimiento: 60%).

10 ESIMS m/z: 343 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 7-23

2-cloro-3-[2-(6-cloropiridin-3-il)-2,2,2-trifluoro-etoxi]quinoxalina (compuesto BW)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-4, usando el compuesto DC (587 mg, 2,80 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (500 mg, 2,50 mmol), se obtuvo el compuesto BW (580 mg, rendimiento: 62%).

15 ESIMS m/z: 375 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 7-24

2-cloro-3-[1-(3-cianofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi]-quinoxalina (compuesto BX)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-4, usando el compuesto CZ (582 mg, 2,89 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (523 mg, 2,63 mmol), se obtuvo el compuesto BX (640 mg, rendimiento: 67%).

20 ESIMS m/z: 364 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 7-25

2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(2-metiltiazol-5-il)-etoxi]quinoxalina (compuesto BY)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-8, usando el compuesto EX (299 mg, 1,50 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (296 mg, 1,50 mmol), se obtuvo el compuesto BY (380 mg, rendimiento: 70%).

25 Ejemplo de referencia 7-26

(R)-2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinoxalina (compuesto BZ)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-8, usando el compuesto EU (759 mg, 3,34 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (797 mg, 4,00 mmol), se obtuvo el compuesto BZ (977 mg, rendimiento: 88%).

Ejemplo de referencia 7-27

30 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-2(1H)piridon-4-il)-etoxi]quinoxalina (compuesto BAA)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-8, usando el compuesto EY (300 mg, 1,54 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (346 mg, 1,74 mmol), se obtuvo el compuesto BAA (248 mg, rendimiento: 46%).

Ejemplo de referencia 7-28

2,3-bis(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-etoxi)quinoxalina (compuesto BAB)

35 De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-8, usando 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-etanol (0,792 ml, 7,53 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (500 mg, 2,51 mmol), se obtuvo el compuesto BAB (307 mg, rendimiento: 26%).

Ejemplo de referencia 7-29

2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metilpiperidin-4-il)-etoxi]quinoxalina (compuesto BAC)

40 De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-8, usando el compuesto EAC (252 mg, 1,28 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (305 mg, 1,53 mmol), se obtuvo el compuesto BAC (444 mg, rendimiento: 96%).

Ejemplo de referencia 7-30

2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(5-fluoropiridin-3-il)-etoxi]quinoxalina (compuesto BAD)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-8, usando el compuesto EAE (379 mg, 1,91 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (310 mg, 1,59 mmol), se obtuvo el compuesto BAD (441 mg, rendimiento: 78%).

5 Ejemplo de referencia 7-31

2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(2-metiltiazol-4-il)-etoxi]quinoxalina (compuesto BAE)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-8, usando el compuesto EAM (155 mg, 0,786 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (188 mg, 0,943 mmol), se obtuvo el compuesto BAE (230 mg, rendimiento: 81%).

Ejemplo de referencia 7-32

10 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi]quinoxalina (compuesto BAF)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-8, usando el compuesto EAN (147 mg, 0,727 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (217 mg, 1,09 mmol), se obtuvo el compuesto BAF (226 mg, rendimiento: 85%).

Ejemplo de referencia 7-33

2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-cianotetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi]quinoxalina (compuesto BAG)

15 De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-8, usando el compuesto EAO (147 mg, 703 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (210 mg, 1,05 mmol), se obtuvo el compuesto BAG (156 mg, rendimiento: 60%).

Ejemplo de referencia 7-34

2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-1-metanosulfonil-piperidin-4-il)etoxi]quinoxalina (compuesto BAH)

20 De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-8, usando el compuesto EAS (167 mg, 0,598 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (143 mg, 0,718 mmol), se obtuvo el compuesto BAH (161 mg, rendimiento: 61%).

ESIMS m/z: 442 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 7-35

2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-metanosulfonil-4-metil-piperidin-4-il)etoxi]quinoxalina (compuesto BAI)

Etapas 1

25 De acuerdo con el ejemplo de referencia 7-8, usando el compuesto EAT (250 mg, 0,841 mmol) y 2,3-dicloroquinoxalina (201 mg, 0,101 mmol), se obtuvo la 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-terc-butoxicarbonil-4-fluoropiperidin-4-il)etoxi]quinoxalina (387 mg, rendimiento: 100%).

Etapas 2

30 Se disolvió 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(1-terc-butoxicarbonil-4-fluoropiperidin-4-il)etoxi]quinoxalina (367 mg, 0,797 mmol) en metanol (4,0 ml). A esta se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno al 10% en metanol (4,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se agitó además a 50°C durante 1 h, y el disolvente se separó por evaporación a presión reducida. Así, se obtuvo el hidrocloreto de 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoropiperidin-4-il)-etoxi] quinoxalina (334 mg, rendimiento: 100%).

Etapas 3

35 Se disolvió hidrocloreto de 2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoropiperidin-4-il)-etoxi]quinoxalina (157 mg, 0,396 mmol) en diclorometano (3,0 ml). A este se añadieron sucesivamente trietilamina (0,197 ml, 1,19 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,0459 ml, 0,594 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con diclorometano, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar el compuesto BAI (146 mg, rendimiento: 84%).

Ejemplo de referencia 8-1

3-(1-hidroxietil)piridina (compuesto CA)

45 Se añadió a bromuro de metilmagnesio (una disolución 0,96 mol/l en tetrahidrofurano, 16,6 ml, 15,9 mmol), lentamente una disolución de 3-piridinacarboxaldehído (500 µl, 5,30 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 ml) en atmósfera

de nitrógeno a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1. Después, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 9/1) para dar la 3-(1-hidroxietil)piridina (compuesto CA) (498 mg, rendimiento: 76%).

ESIMS m/z: 124 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 1,53 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 2,62 (s ancho, 1H), 4,96 (q, J = 6,2 Hz, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,74 (ddd, J = 1,8, 2,1, 7,7 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 8-2

3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridina (compuesto CB)

Se suspendieron 3-piridinacarboxaldehído (200 µl, 2,12 mmol) y carbonato potásico (58,6 mg, 0,424 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,0 ml). A estos se añadió gota a gota (trifluorometil)trimetilsilano (940 µl, 3,63 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (4,0 ml). A este se añadió una disolución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 mol/L (5,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se neutralizó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 9/1) para dar la 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridina (compuesto CB) (341 mg, rendimiento: 91%).

ESIMS m/z: 178 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 4,77 (s ancho, 1H), 5,10 (q, J=6,6Hz, 1H), 7,39 (dd, J=5,0, 7,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,59-8,63 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 8-3

3-(1-hidroxipropil)piridina (compuesto CC)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-1, usando bromuro de etilmagnesio (una disolución de 1,0 mol/l en tetrahidrofurano, 3,18 ml, 3,18 mmol), 3-piridinacarboxaldehído (200 ml, 2,12 mmol) y tetrahidrofurano (2,0 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 0°C durante 1 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 9/1) para dar la 3-(1-hidroxipropil)piridina (compuesto CC) (194 mg, rendimiento: 67%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 1,68-1,92 (m, 2H), 2,53 (s ancho, 1H), 4,66 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,71 (ddd, J = 1,5, 2,2, 8,1 Hz, 1H), 8,49-8,54 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 8-4

2-pirazinametanol (compuesto CD)

Etapla 1

Se añadió a metanol (8,0 ml) gota a gota cloruro de tionilo (2,08 ml) en atmósfera de nitrógeno a -10°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. A esta se añadió ácido 2-pirazinacarboxílico (1,00 g, 8,06 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró, se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico al residuo, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 19/1) para dar el 2-pirazinacarboxilato de metilo (969 mg, rendimiento: 87%).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 4,06 (s, 3H), 8,74 (dd, J = 1,3, 2,3 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 1,3Hz, 1H), 9,34 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

Etapla 2

Se suspendió hidruro de litio y aluminio (40,0 mg, 1,06mmol) en tetrahidrofurano (1,0 ml). A este se añadió gota a gota una disolución de 2-pirazinacarboxilato de metilo (66,0 mg, 0,478 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Después, se añadieron sucesivamente agua (40 µl), una disolución acuosa de hidróxido sódico al 15% (40 ml) y agua (120 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentraron las aguas madre. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 9/1) para dar la 2-pirazinametanol (compuesto CD) (19,0, rendimiento: 36%).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3 , δ): 3,11 (d ancho, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,52-8,55 (m, 2H), 8,64 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 8-5

3-(1-hidroxipropil)piridina (compuesto CE)

5 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-1, usando bromuro de isopropilmagnesio (una disolución de 0,76 mol/l en tetrahidrofurano, 4,18 ml, 3,18 mmol), 3-piridinacarboxaldehído (200 μl , 2,12 mmol) y tetrahidrofurano (2,0 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 0°C durante 1 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 9/1) para dar la 3-(1-hidroxipropil)piridina (compuesto CE) (69,0 mg, rendimiento: 22%).

10 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3 , δ): 0,84 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,92-2,07 (m, 2H), 4,45 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,21-7,30 (m, 1H); 7,68 (ddd, $J = 1,7, 2,3, 7,9$ Hz, 1H), 8,50-8,54 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 8-6

1-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-benceno (compuesto CF)

15 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-2, usando 4-(trifluorometil)benzaldehído (100 μl , 0,732 mmol), carbonato potásico (20,2 mg, 0,146 mmol), (trifluorometil)trimetilsilano (162 μl , 1,10 mmol) y N,N-dimetilformamida (2,0 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 9/1) para dar la 1-(trifluorometil)-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-benceno (compuesto CF) (102 mg, rendimiento: 57%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): 2,78 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,08-5,16 (m, 1H), 7,26-7,70 (m, 4H).

20 Ejemplo de referencia 8-7

3-(2,2-dimetil-1-hidroxipropil)piridina (compuesto CG)

25 Se disolvió 3-piridinacarboxaldehído (200 μl , 2,12 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 ml). A este se añadió gota a gota terc-butil-litio (una disolución de 1,46 mol/l en pentano, 4,37 ml, 6,36 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1. Después, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 9/1, hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar la 3-(2,2-dimetil-1-hidroxipropil)piridina (compuesto CG) (64,0 mg, rendimiento: 18%).

30 ESIMS m/z : 166 ($M + H$) $^+$; RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3 , δ): 0,94 (s, 9H), 4,44 (s, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,68 (ddd, $J = 2,0, 2,0, 7,6$ Hz, 1H), 8,49-8,53 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 8-8

hidroxipropil-4-(trifluorometil)fenilacetato de metilo (compuesto CH)

35 A una mezcla de 4-(trifluorometil)benzaldehído (500 μl , 3,66 mmol) y cianato de trimetilsililo (537 μl , 4,03 mmol), se añadió cloruro de litio (una disolución de 0,307 mol/l en tetrahidrofurano, 1,2 μl , 0,366 mmol) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (10 ml). A esta se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno al 10% en metanol (10 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró, se le añadió agua, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/ acetato de etilo = 7/3) para dar el hidroxipropil-4-(trifluorometil)fenilacetato de metilo (compuesto CH) (587 mg, rendimiento: 68%).

40 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3 , δ): 3,51 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 5,25 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,55-7,56 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 8-9

3-(2-fluoro-2-metil-1-hidroxipropil)piridina (compuesto CI)

45 Etapa 1

Se disolvió el compuesto CE (410 mg, 2,71 mmol) en diclorometano (10 ml). A este se añadió dióxido de manganeso (3,08 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 72 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentraron las aguas madre. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar la isopropil(piridin-3-il)cetona (330 mg, rendimiento: 82%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,24 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 3,53 (sept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,43 (ddd, $J = 0,7, 4,8, 8,1$ Hz, 1H), 8,23 (ddd, $J = 1,8, 2,2, 8,1$ Hz, 1H), 8,78 (dd, $J = 1,8, 4,8$ Hz, 1H), 9,17 (dd, $J = 0,7, 2,2$ Hz, 1H).

Etapas 2

- 5 Se añadió a bis(trimetilsilil)amida de litio (una disolución de 1,0 mol/l en tetrahidrofurano, 2,35 ml, 2,35 mmol), gota a gota una disolución de isopropil(piridin-3-il)cetona (292 mg, 1,96 mmol) en tetrahidrofurano (3,5 ml) en atmósfera de nitrógeno a -78°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. A estos se añadió N-fluorobencenosulfonimida (865 mg, 2,74 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar la 1-fluoro-1-metiletil(piridin-3-il)cetona (214 mg, rendimiento: 65%).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3 , δ): 1,66 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 7,41 (ddd, $J = 0,7, 5,0, 8,3$ Hz, 1H), 8,31-8,36 (m, 1H), 8,78 (dd, $J = 1,7, 5,0$ Hz, 1H), 9,27-9,29 (m, 1H).

Etapas 3

- 15 Se disolvió 1-fluoro-1-metiletil(piridin-3-il)cetona (210 mg, 1,25 mmol) en metanol (4,0 ml). A esta se añadió borohidruro sódico (70,9 mg, 1,88 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró, se le añadió agua, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/7) para dar la 3-(2-fluoro-2-metil-1-hidroxipropil)piridina (compuesto CI) (200 mg, rendimiento: 95%).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3 , δ): 1,30 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,38 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 2,92 (s ancho, 1H), 4,75 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,30 (ddd, $J = 1,0, 4,6, 7,9$ Hz, 1H), 7,75-7,80 (m, 1H), 8,55 (dd, $J = 1,7, 4,6$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 8-10

- 25 2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxifenil)etanol (compuesto CJ)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-2, usando 4-metoxibenzaldehído (500 mg, 3,67 mmol) disuelto en N,N-dimetilformamida (7,5 ml), carbonato potásico (101 mg, 0,734 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (1,09 ml, 7,34 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente, a 80°C durante 7 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 100/1) para dar la 2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxifenil)etanol (compuesto CJ) (636 mg, rendimiento: 84%).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3 , δ): 2,73 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,96 (m, 1H), 6,93 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H).

Ejemplo de referencia 8-11

2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridina (compuesto CK)

- 35 Etapas 1

Se suspendió hidrócloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (710 mg, 7,28 mmol) en diclorometano (50 ml). A esta se añadió lentamente cloruro de dimetilaluminio (una disolución de 1,04 mol/l en hexano, 7,00 ml, 7,28 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. A esta se añadió 6-metilnicotinato de metilo (1,00 g, 6,62 mmol), y se añadió (7,00 mg, 1,88 mmol) a temperatura ambiente. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con diclorometano, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 19/1) para dar la N,O-dimetilhidroxilamida del ácido 6-metilnicotínico (737 mg, rendimiento: 62%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): 2,61 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 7,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 2,2, 8,1$ Hz, 1H), 8,87 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H).

Etapas 2

- 50 Se disolvió la N,O-dimetilhidroxilamida del ácido 6-metilnicotínico (737 mg, 4,09 mmol) en diclorometano. A esta se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (una disolución de 0,98 mol/l en hexano, 4,60 ml, 4,50 mmol) en atmósfera de nitrógeno a -10°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. A esta se añadió agua (4,60 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 19/1) para dar una mezcla 3:1 (405 mg) de 2-metil-5-formilpiridina y N,O-dimetilhidroxilamida del ácido 6-

metilnicotínico. La mezcla se disolvió en tetrahidrofurano (8,0 ml). A esta se añadieron (trifluorometil)trimetilsilano (593 µl, 4,01 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (una disolución de 1,0 mol/l en tetrahidrofurano, 340 µl, 0,340 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. A la mezcla de reacción, se añadió una disolución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 N (6,0 ml) y la mezcla se agitó más durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se neutralizó con una disolución saturada de bicarbonato sódico, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 19/1) para dar la 2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridina (compuesto CK) (387 mg, rendimiento: 50%).

- 10 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,55 (s, 3H), 5,00-5,07 (m, 2H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,0, 7,9 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 8-12

4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzonitrilo (compuesto CL)

- 15 Se disolvió 4-formilbenzonitrilo (200 mg, 1,53 mmol) en tetrahidrofurano (4,0 ml). A este se añadieron (trifluorometil)trimetilsilano (271 µl, 1,83 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (una disolución de 1,0 mol/l en tetrahidrofurano, 153 µl, 0,153 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. A la mezcla de reacción, se añadió una disolución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 mol/l (3,0 ml) y la mezcla se agitó más durante 0,5 min. Después, la mezcla de reacción se neutralizó con una disolución saturada de bicarbonato sódico, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se sometió a purificación por suspensión usando hexano, para dar el 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzonitrilo (compuesto CL) (276 mg, rendimiento: 90%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 2,85 (s ancho, 1H), 5,12 (q, J = 6,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

- 25 Ejemplo de referencia 8-13

1-(1-hidroxi-2-triisopropilsiloxietil)-4-(trifluorometil)benceno (compuesto CM)

Etapas 1

- 30 Se disolvió el compuesto CH (240 mg, 1,02 mmol) en metanol (5,0 ml). A este se añadió borohidruro sódico (96,8 mg, 2,56 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se le añadió agua y se llevó a cabo la extracción con cloroformo, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 9/1) para dar el 1-(1,2-dihidroxietil)-4-(trifluorometil)benceno (183 mg, rendimiento: 87%).

- 35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 1,98 (dd, J = 5,1, 7,0 Hz, 1H), 2,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,65 (ddd, J = 5,1, 8,1, 11,4 Hz, 1H), 3,82 (ddd, J = 3,3, 7,0, 11,4 Hz, 1H), 4,91 (ddd, J = 3,3, 3,3, 8,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

Etapas 2

- 40 Se disolvieron 1-(1,2-dihidroxietil)-4-(trifluorometil)benceno (81,0 mg, 0,393 mmol) y trietilamina (57,6 µl, 0,413 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,6 ml). A estos se añadió cloruro de triisopropilsililo (87,2 µl, 0,413 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar el 1-(1-hidroxi-2-triisopropilsiloxietil)-4-(trifluorometil)benceno (compuesto CM) (117 mg, rendimiento: 82%).

- 45 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,1-1,19 (m, 21H), 3,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 8,6, 9,9 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 3,6, 9,9 Hz, 1H), 4,84 (ddd, J = 2,3, 3,6, 8,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 2H).

Ejemplo de referencia 8-14

2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridina (compuesto CN)

- 50 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando 2-piridinacarboxaldehído (500 µl, 5,26 mmol), (trifluorometil)trimetilsilano (932 µl, 6,31 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio (una disolución de 1,0 mol/l en tetrahidrofurano, 526 µl, 0,526 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 10 min. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 9/1) para dar la 2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridina (compuesto CN) (1,18 g,

rendimiento: cuantitativo).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): 4,99-5,08 (m, 1H), 5,49 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,36-7,45 (m, 2H), 7,80 (ddd, $J = 1,8, 7,7, 7,7$ Hz, 1H), 8,62-8,65 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 8-15

5 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridina (compuesto CO)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando 2-piridinacarboxaldehído (500 μl , 5,24 mmol), (trifluorometil)trimetilsilano (928 μl , 6,28 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio (una disolución de 1,0 mol/l en tetrahidrofurano, 524 μl , 0,524 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 9/1) para dar la 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridina (compuesto CO) (1,04 g, rendimiento: cuantitativo).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): 5,04-5,10 (m, 2H), 7,48 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 8,59-8,61 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 8-16

1-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benceno (compuesto CP)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando 4-clorobenzaldehído (500 mg, 3,56 mmol), (trifluorometil)trimetilsilano (631 μl , 4,27 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio (una disolución de 1,0 mol/l en tetrahidrofurano, 360 μl , 0,360 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 30 min. Así, se obtuvo el 1-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benceno (compuesto CP) (922 mg, rendimiento: cuantitativo).

20 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3 , δ): 4,88 (q, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 8-17

1-metoximetoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benceno (compuesto CQ)

Etapas 1

25 Se disolvieron 4-hidroxibenzaldehído (500 mg, 4,09 mmol) y diisopropiletilamina (2,85 ml, 16,4 mmol) en diclorometano (10 ml). A estos se añadió éter de clorometilo y metilo (614 μl , 8,09 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con cloroformo, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar el 4-metoximetoxibenzaldehído (658 mg, rendimiento: 97%).

30 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3 , δ): 3,50 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 7,12-7,18 (m, 2H), 7,82-7,87 (m, 2H), 9,19 (s, 1H).

Etapas 2

35 Se disolvió 4-metoximetoxibenzaldehído (658 mg, 3,96 mmol) en tetrahidrofurano (4,0 ml). A este se añadieron (trifluorometil)trimetilsilano (702 μl , 4,75 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (una disolución de 1,0 mol/l en tetrahidrofurano, 396 μl , 0,396 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (una disolución de 1,0 mol/l en tetrahidrofurano, 4,00 ml, 4,00 mmol) y la mezcla se agitó más durante 10 min. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar el 1-metoximetoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benceno (compuesto CQ) (895 mg, rendimiento: 96%).

40 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3 , δ): 2,48 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 4,93-5,02 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,39-7,42 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 8-18

1-dietoximetil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benceno (compuesto CR)

45 De acuerdo con la etapa 2 del ejemplo de referencia 8-17, usando mono(dietilacetal) del tereftalaldehído (796 μl , 4,00 mol), (trifluorometil)trimetilsilano (709 μl , 4,80 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio (una disolución de 1,0 mol/l en tetrahidrofurano, 4,40 ml, 4,40 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2,5 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el 1-dietoximetil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benceno (compuesto CR) (1,04 g, rendimiento: 93%).

50

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,24 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 2,56 (s ancho, 1H), 3,49-3,67 (m, 4H), 4,99-5,07 (m, 1H), 5,51 (s, 1H), 7,46-7,54 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 8-19

1-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benceno (compuesto CS)

5 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando 4-fluorobenzaldehído (500 mg, 4,03 mmol), (trifluorometil)trimetilsilano (715 μl , 4,83 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio (una disolución de 1,0 mol/l en tetrahidrofurano, 403 μl , 0,403 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 30 min. Así, se obtuvo el 1-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benceno (compuesto CS) (948 mg, rendimiento: cuantitativo).

10 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): 2,75 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 4,99-5,05 (m, 1H), 7,06-5,14 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 8-20

2-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridina (compuesto CT)

15 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando 6-metoxi-3-piridinacarboxaldehído (300 mg, 2,19 mmol), (trifluorometil)trimetilsilano (388 μl , 2,63 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio (una disolución de 1,0 mol/l en tetrahidrofurano, 220 μl , 0,220 mmol) y tetrahidrofurano (6,0 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar la 2-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridina (compuesto CT) (424 mg, rendimiento: 93%).

20 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3 , δ): 2,78 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,96-5,05 (m, 1H), 6,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 2,0, 8,6$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 8-21

3-(2-ciano-2-metil-1-hidroxipropil)piridina (compuesto CU)

25 Se disolvieron 3-piridinacarboxaldehído (300 μl , 3,18 mmol) e isobutironitrilo (428 μl , 4,77 mmol) en tetrahidrofurano (6,0 ml). A estos se añadió gota a gota lentamente diisopropilamida de litio (una disolución de 2,0 mmol, 2,38 ml, 4,77 mmol) en atmósfera de nitrógeno a -78°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 19/1) para dar la 3-(2-ciano-2-metil-1-hidroxipropil)piridina (compuesto CU) (166 mg, rendimiento: 30%).

30 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,25 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 4,18 (s ancho, 1H), 4,60 (s, 1H), 7,34 (dd, $J = 4,8, 7,3$ Hz, 1H), 7,91 (ddd, $J = 1,8, 1,8, 8,1$ Hz, 1H), 8,48-8,50 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 8-22

3-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridina (compuesto CV)

35 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando 5-metoxi-3-piridinacarboxaldehído (300 mg, 2,19 mmol), (trifluorometil)trimetilsilano (388 μl , 2,63 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio (una disolución de 1,0 mol/l en tetrahidrofurano, 220 μl , 0,220 mmol) y tetrahidrofurano (6,0 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 9/1) para dar la 3-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridina (compuesto CV) (456 mg, rendimiento: cuantitativo).

40 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): 3,88 (s, 3H), 4,39-4,64 (m, 1H), 5,04-5,11 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 8-23

3-[hidroxi(tetrahidropiran-4-il)metil]piridina (compuesto CW)

45 Se añadió a tolueno (2,2 ml), n-butil-litio (una disolución de 2,77 mol/l en hexano, 0,82 ml, 2,28 mmol) en atmósfera de nitrógeno a -60°C . A estos se añadió lentamente gota a gota una disolución de 3-bromopiridina (200 μl , 2,08 mmol) en tolueno (0,73 ml) a la misma temperatura y la mezcla se agitó a -78°C durante 15 min. A esta suspensión se añadió lentamente gota a gota tetrahidrofurano (0,73 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Después, se le añadió 4-formiltetrahidropirano (285 mg, 2,50 mmol). Durante 1 h, la mezcla de reacción se calentó a -15°C . Después, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico a la mezcla de reacción, y

50

se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 19/1) para dar la 3-[hidroxi(tetrahidropiran-4-il)metil]piridina (compuesto CW) (353 mg, rendimiento: 88%).

- 5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 1,16-1,61 (m, 3H), 1,80-1,92 (m, 2H), 2,17 (s ancho, 1H), 3,25-3,41 (m, 2H), 3,97 (ddd, J = 3,7, 11,4, 30,8 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J = 0,7, 4,8, 8,1 Hz, 1H), 7,68 (ddd, J = 1,8, 1,8, 8,1 Hz, 1H), 8,53-8,54 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 8-24

3-[hidroxi(4-fluorotetrahidropiran-4-il)metil]piridina (compuesto CX)

10 Etapa 1

De acuerdo con la etapa 1 del ejemplo de referencia 8-9, se añadió dióxido de manganeso (6,38 g) al compuesto CW (850 mg, 4,40 mmol) y diclorometano (26 ml), y la mezcla se agitó. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 19/1) para dar la tetrahidropiran-4-il(piridin-3-il)cetona (480 mg, rendimiento: 57%).

- 15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 1,34-1,63 (m, 3H), 1,79-1,97 (m, 4H), 3,43-3,62 (m, 3H), 4,04-4,10 (m, 2H), 7,45 (ddd, J = 0,7, 5,1, 8,1 Hz, 1H), 8,23 (ddd, J = 1,8, 2,2, 8,1 Hz, 1H), 8,80 (dd, J = 1,8, 5,1 Hz, 1H), 9,17 (dd, J = 0,7, 2,2 Hz, 1H).

Etapa 2

- 20 De acuerdo con la etapa 2 del ejemplo de referencia 8-9, usando bis(trimetilsilil)amida de litio (una disolución de 1,0 mol/l en tetrahidrofurano, 3,71 ml, 3,71 mmol), tetrahidropiran-4-il(piridin-3-il)cetona (473 mg, 2,47 mmol), tetrahidrofurano (6,29 ml) y N-fluorobencenosulfonimida (1,17 g, 3,71 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar la 4-fluorotetrahidrofuran-4-il(piridin-3-il)cetona (413 mg, rendimiento: 80%).

- 25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 1,93-2,02 (m, 2H), 2,19-2,41 (m, 2H), 3,82-3,99 (m, 4H), 7,43 (ddd, J = 0,7, 4,8, 8,1 Hz, 1H), 8,31-8,35 (m, 1H), 8,80 (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 9,28-9,29 (m, 1H).

Etapa 3

- 30 Se disolvió 4-fluorotetrahidrofuran-4-il(piridin-3-il)cetona (396 mg, 1,89 mmol) en metanol (8,0 ml). A esta se añadió borohidruro sódico (107 mg, 2,84 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, se le añadió agua, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/ metanol = 19/1) para dar la 3-[hidroxi(4-fluorotetrahidropiran-4-il)metil]piridina (compuesto CX) (417 mg, rendimiento: cuantitativo).

- 35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 1,59-1,89 (m, 4H), 3,02 (s ancho, 1H), 3,61-3,72 (m, 2H), 3,81-3,89 (m, 2H), 4,67 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 7,32 (ddd, J = 0,7, 4,8, 8,1 Hz, 1H), 7,75-7,77 (m, 1H), 8,54-8,55 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 8-25

3-(2-metanosulfonil-2-metil-1-hidroxipropil)piridina (compuesto CY)

Etapa 1

- 40 Se suspendieron 3-(metanosulfonilacetil)piridina (300 mg, 1,51 mmol) y carbonato potásico (4,17 mg, 3,02 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml). A estos se añadió yodometano (188 µl, 3,02 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 19/1) para dar la 3-[dimetil(metanosulfonil)acetil]piridina (81,0 mg, rendimiento: 24%).

- 45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 1,78 (s, 6H), 3,02 (s, 3H), 7,39 (ddd, J = 1,1, 4,8, 8,1 Hz, 1H), 8,25 (ddd, J = 1,8, 2,2, 8,1 Hz, 1H), 8,76 (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 8,94 (dd, J = 1,1, 2,2 Hz, 1H).

Etapa 2

- 50 Se disolvió 3-[dimetil(metanosulfonil)acetil]piridina (81,0 mg, 0,356 mmol) en metanol (2,0 ml). A esta se añadió borohidruro sódico (20,2 mg, 0,535 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, se le añadió agua, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/ metanol = 9/1) para dar la 3-(2-metanosulfonyl-2-metil-1-hidroxipropil)piridina (compuesto CY) (86,7 mg, rendimiento: cuantitativo).

- 5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,13 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,82 (s ancho, 1H), 5,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,33 (ddd, J = 0,7,4,8,7,7 Hz, 1H), 7,75 (ddd, J = 1,8,1,8,7,7 Hz, 1H), 8,54-8,55 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 8-26

3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzonitrilo (compuesto CZ)

- 10 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando 3-formilbenzonitrilo (500 mg, 3,81 mmol), (trifluorometil)trimetilsilano (678 μl , 4,58 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio (una disolución de 1,0 mol/l en tetrahydrofurano, 381 μl , 0,381 mmol) y tetrahydrofurano (10 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar el 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzonitrilo (compuesto CZ) (705 mg, rendimiento: 92%).

- 15 RMN ^1H (270 MHz CDCl_3 , δ): 2,93 (s ancho, 1H), 5,06-5,14 (m, 1H), 7,55 (dd, J=7,5, 7,9 Hz, 1H), 7,70-7,76 (m, 2H), 7,82 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 8-27

1-fluoro-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benceno (compuesto DA)

- 20 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando 3-fluorobenzaldehído (500 mg, 4,03 mmol), (trifluorometil)trimetilsilano (715 μl , 4,83 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio (una disolución de 1,0 mol/l en tetrahydrofurano, 403 μl , 0,403 mmol) y tetrahydrofurano (10 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Así, se obtuvo el 1-fluoro-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benceno (compuesto DA) (942 mg, rendimiento: cuantitativo).

- 25 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): 2,64-2,67 (m, 1H), 5,00-5,08 (m, 1H), 7,11 (dddd, J = 1,1, 2,6, 8,1, 8,1 Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,90 (ddd, J = 5,6, 8,1, 8,1 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 8-28

1-cloro-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benceno (compuesto DB)

- 30 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando 3-clorobenzaldehído (500 mg, 3,56 mmol), (trifluorometil)trimetilsilano (631 μl , 4,27 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio (una disolución de 1,0 mol/l en tetrahydrofurano, 360 μl , 0,360 mmol) y tetrahydrofurano (10 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Así, se obtuvo el 1-cloro-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benceno (compuesto DB) (1,02 g, rendimiento: cuantitativo).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): 2,60-2,64 (m, 1H), 4,98-5,06 (m, 1H), 7,34-7,42 (m, 3H), 7,50 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 8-29

- 35 2-cloro-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridina (compuesto DC)

- 40 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando 6-cloro-3-piridinacarboxaldehído (1,00 g, 7,06 mmol), (trifluorometil)trimetilsilano (1,25 ml, 8,48 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio (una disolución de 1,0 mol/l en tetrahydrofurano, 706 μl , 0,706 mmol) y tetrahydrofurano (20 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 9/1) para dar la 2-cloro-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridina (compuesto DC) (1,48 g, rendimiento: 99%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): 3,43 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,08-5,16 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,83-7,87 (m, 1H), 8,46 (d, J = 2,6 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 8-30

- 45 2-bromo-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridina (compuesto DD)

- 50 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando 6-bromo-3-piridinacarboxaldehído (1,00 g, 5,37 mmol), (trifluorometil)trimetilsilano (935 μl , 6,45 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio (una disolución de 1,0 mol/l en tetrahydrofurano, 537 μl , 0,537 mmol) y tetrahydrofurano (20 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 19/1) para dar la 2-bromo-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridina (compuesto DD) (1,12

g, rendimiento: 81%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): 3,64 (s ancho, 1H), 5,06-5,14 (m, 1H), 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H), 8,44 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 8-31

5 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)tolueno (compuesto DE)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando p-tolualdehído (500 μl , 4,24 mmol), (trifluorometil)trimetilsilano (752 μl , 5,09 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio (una disolución de 1,0 mol/l en tetrahydrofurano, 424 μl , 0,424 mmol) y tetrahydrofurano (10 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 30 min. Así, se obtuvo el 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)tolueno (compuesto DE) (1,01 g, rendimiento: cuantitativo).

10 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3 , δ): 2,36 (s, 3H), 4,87 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H).

Ejemplo de referencia 8-32

4-hidroxi-4-(piridin-3-il)tetrahidropiran (compuesto DF)

15 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-23, usando tolueno (3,3+1,1 ml), n-butil-litio (una disolución de 2,77 mol/l en hexano, 1,24 ml, 2,28 mmol), 3-bromopiridina (300 μl , 3,12 mmol), tetrahydrofurano (1,1 ml) y tetrahidropiran-4-ona (345 μl , 3,74 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a 0°C durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 19/1) para dar el 4-hidroxi-4-(piridin-3-il)tetrahidropirano (compuesto DF) (167 mg, rendimiento: 30%).

20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,68-1,74 (m, 2H), 2,17 (ddd, $J = 5,8, 11,7, 13,6$ Hz, 2H), 2,57 (s ancho, 1H), 3,86-4,00 (m, 4H), 7,31 (dd, $J = 5,1, 8,1$ Hz, 1H), 7,82 (ddd, $J = 1,8, 2,2, 8,1$ Hz, 1H), 8,49 (dd, $J = 1,8, 5,1$ Hz, 1H), 8,74 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 8-33

3-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina (compuesto DG)

25 Se añadió lentamente a bromuro de metilmagnesio (una disolución de 0,96 mol/l en tetrahydrofurano, 6,26 ml, 5,97 mmol), una disolución de 3-acetilpiridina (362 mg, 2,99 mmol) en tetrahydrofurano (3,6 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1. Después, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y así se obtuvo la 3-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina (compuesto DG) (415 mg, rendimiento: cuantitativo).

30 1,62 (s, 6H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,83 (ddd, $J = 1,8, 2,2, 8,1$ Hz, 1H), 8,48 (dd, $J = 1,8, 4,8$ Hz, 1H), 8,73 (dd, $J = 0,7, 2,2$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 8-34

2-(pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-piridina (compuesto DH)

Etapas 1

35 Se disolvió 6-fluoro-3-piridinacarboxaldehído (152 mg, 1,22 mmol) en tetrahydrofurano (3,0 ml). A este se añadió pirrolidina (507 μl , 6,08 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h y sucesivamente a 60°C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el 6-(pirrolidin-1-il)-3-piridinacarboxaldehído (181 mg, rendimiento: 84%).

40 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): 2,04-2,08 (m, 4H), 3,57 (s ancho, 4H), 6,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 2,6, 8,8$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 9,76 (s, 1H).

Etapas 2

45 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando 6-(pirrolidin-1-il)-3-piridinacarboxaldehído (173 mg, 0,982 mmol), (trifluorometil)trimetilsilano (174 μl , 1,18 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio (una disolución de 1,0 mol/l en tetrahydrofurano, 98,0 μl , 0,098 mmol) y tetrahydrofurano (5,0 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se llevó a cabo la purificación por suspensión usando hexano, para dar la 2-(pirrolidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-piridina (compuesto DH) (227 mg, rendimiento: 94%).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3 , δ): 1,99-2,04 (m, 4H), 2,70 (s ancho, 1H), 3,44-3,49 (m, 4H), 4,89 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 2,0, 8,9$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 8-35

1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)imidazol (compuesto DI)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-2, usando 1-metil-2-imidazolcarboxaldehído (100 mg, 0,908 mmol), carbonato potásico (25,1 mg, 0,182 mmol), (trifluorometil)trimetilsilano (201 μ l, 1,36 mmol) y N,N-dimetilformamida (2,0 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar el 1-metil-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)imidazol (compuesto DI) (142 mg, rendimiento: 87%).

ESIMS m/z: 181 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 3,75 (s, 3H), 5,03 (q, J=6,6Hz, 1H), 6,29 (s ancho, 1H), 6,91 (d, J= 1,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,0 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 8-36

2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etanol (compuesto DJ)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-2, usando 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (300 mg, 2,72 mmol) disuelto en N,N-dimetilformamida (4,5 ml), carbonato potásico (75 mg, 0,54 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,442 ml, 2,99 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 10/1) para dar el 2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etanol (compuesto DJ) (231 mg, rendimiento: 47%).

ESIMS m/z: 181 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃ + CD₃OD, δ): 3,74 (s, 3H), 5,07 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,47 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 8-37

2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etanol (compuesto DK)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-2, usando 1-metil-1H-imidazol-5-carbaldehído (300 mg, 2,72 mmol) disuelto en N,N-dimetilformamida (4,5 ml), carbonato potásico (75 mg, 0,54 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,442 ml, 2,99 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 10/1) para dar el 2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etanol (compuesto DK) (358 mg, rendimiento: 73%).

ESIMS m/z: 181 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 3,88 (s, 3H), 5,02 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,50 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 8-38

2,2,2-trifluoro-1-(tiazol-5-il)etanol (compuesto DL)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-2, usando tiazol-5-carbaldehído (300 mg, 2,65 mmol) disuelto en N,N-dimetilformamida (4,5 ml), carbonato potásico (73 mg, 0,53 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,470 ml, 3,18 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar el 2,2,2-trifluoro-1-(tiazol-5-il)etanol (Compuesto DL) (353 mg, rendimiento: 73%).

ESIMS m/z: 184 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 4,92 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,85 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 8-39

2,2,2-trifluoro-1-(tiazol-2-il)etanol (compuesto DM)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-2, usando tiazol-2-carbaldehído (300 mg, 2,65 mmol) disuelto en N,N-dimetilformamida (4,5 ml), carbonato potásico (73 mg, 0,53 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,470 ml, 3,18 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1,2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar el 2,2,2-trifluoro-1-(tiazol-2-il)etanol (compuesto DM) (357 mg, rendimiento: 74%).

ESIMS m/z: 182 (M - H)⁻; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 5,10 (s ancho, 1H), 5,36 (q, J= 6,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J= 3,3 Hz, 1H); 7,85 (d, J = 3,3 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 8-40

2,2,2-trifluoro-1-(tiofen-2-il)etanol (compuesto DN)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-2, usando tiofeno-2-carbaldehído (300 mg, 2,67 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (4,5 ml) y N,N-dimetilformamida (1,5 ml), carbonato potásico (74 mg, 0,53 mmol) y

(trifluorometil)trimetilsilano (0,772 ml, 5,34 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la purificación por extracción dio el 2,2,2-trifluoro-1-(tiofen-2-il)etanol (compuesto DN) (378 mg, rendimiento: 78%).

ESIMS m/z: 181 (M - H)⁻; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 5,29 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 3,5, 5,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 1,2, 5,1 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 8-41

2,2,2-trifluoro-1-(tiofen-3-il)etanol (compuesto DO)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-2, usando tiofeno-3-carbaldehído (300 mg, 2,67 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (4,5 ml) y N,N-dimetilformamida (1,5 ml), carbonato potásico (74 mg, 0,53 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,772 ml, 5,34 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 100/1) para dar el 2,2,2-trifluoro-1-(tiofen-3-il)etanol (compuesto DO) (258 mg, rendimiento: 53%).

ESIMS m/z: 181 (M - H)⁻; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 3,09 (q, J = 5,3 Hz, 1H), 5,13 (m, 1H), 7,19 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 3,1, 5,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,0 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 8-42

1-ciclohexil-2,2,2-trifluoroetanol (compuesto DP)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando ciclohexilcarbaldehído (300 mg, 2,67 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (6 ml), una disolución de 1 mol/l de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0,534 ml, 0,534 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,474 ml, 3,20 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar el 1-ciclohexil-2,2,2-trifluoroetanol (compuesto DP) (181 mg, rendimiento: 37%).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,13-1,35 (m, 4H), 1,70-1,77 (m, 6H), 1,90 (m, 1H), 2,11 (s ancho, 1H), 3,72 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 8-43

2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-indol-2-il)etanol (compuesto DQ)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-2, usando 1-metil-1H-indol-2-carbaldehído (300 mg, 1,88 mmol) disuelto en N,N-dimetilformamida (4,5 ml), carbonato potásico (52 mg, 0,38 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,416 ml, 2,82 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 4 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 100/1) para dar el 2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1H-indol-2-il)etanol (compuesto DQ) (339 mg, rendimiento: 79%).

ESIMS m/z: 228 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 2,44 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 5,27 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,15 (ddd, J = 1,1, 6,8, 7,9 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 7,3, 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 8-44

1-(benzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol (compuesto DR)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando benzofuran-2-carbaldehído (300 mg, 2,05 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (6 ml), una disolución de 1 mol/l de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1,03 ml, 1,03 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,516 ml, 3,49 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 5 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 100/1) para dar el 1-(benzofuran-2-il)-2,2,2-trifluoroetanol (compuesto DR) (194 mg, rendimiento: 44%).

ESIMS m/z:; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 2,92 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,21 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,28 (ddd, J = 1,1, 7,3, 7,3 Hz, 1H), 7,36 (ddd, J = 1,5, 7,3, 8,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 0,7, 8,1 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 0,7, 7,7 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 8-45

1-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanol (compuesto DS)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-2, usando 2,4-dimetiltiazol-5-carbaldehído (300 mg, 2,12 mmol) disuelto en N,N-dimetilformamida (4 ml), carbonato potásico (59 mg, 0,42 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,376 ml, 2,54 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar el 1-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanol (compuesto DS) (335 mg, rendimiento: 75%).

ESIMS m/z: 212 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,35 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 4,90 (m, 1H), 5,27 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 8-46

2,2,2-trifluoro-1-(4-metiltiazol-5-il)etanol (compuesto DT)

- 5 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-2, usando 4-metiltiazol-5-carbaldehído (300 mg, 2,36 mmol) disuelto en N,N-dimetilformamida (4 ml), carbonato potásico (65 mg, 0,47 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,419 ml, 2,83 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2,2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar el 2,2,2-trifluoro-1-(4-metiltiazol-5-il)etanol (compuesto DT) (393 mg, rendimiento: 84%).

ESIMS m/z: 198 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 2,44 (s, 3H), 5,28 (s ancho, 1H), 5,35 (m, 1H), 8,73 (s, 1H).

- 10 Ejemplo de referencia 8-47

1-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanol (compuesto DU)

Etapas 1

- 15 Se disolvió 1H-imidazol-5-carbaldehído (300 mg, 3,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml). A este se añadieron carbonato potásico (862 mg, 6,24 mmol) y yoduro de etilo (0,275 ml, 3,43 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 h. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 20/1) para dar el 1-etil-1H-imidazol-5-carbaldehído (115 mg, rendimiento: 30%) y 1-etil-1H-imidazol-4-carbaldehído (36 mg, rendimiento: 9%).

- 20 1-etil-1H-imidazol-5-carbaldehído

ESIMS m/z: 125 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,45 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 4,36 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,81 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 9,76 (d, J = 1,0 Hz, 1H).

1-etil-1H-imidazol-4-carbaldehído

- 25 ESIMS m/z: 125 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,52 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 4,07 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 9,87 (s, 1H).

Etapas 2

- 30 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-2, usando 1-etil-1H-imidazol-5-carbaldehído (115 mg, 0,926 mmol) disuelto en N,N-dimetilformamida (2,3 ml), carbonato potásico (26 mg, 0,19 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,300 ml, 2,04 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a una temperatura de temperatura ambiente a 50°C durante 6,8 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 10/1) para dar el 1-(1-etil-1H-imidazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanol (compuesto DU) (84,7 mg, rendimiento: 47%).

ESIMS m/z: 195 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,46 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 4,08 (m, 2H), 5,02 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,44 (s, 1H).

- 35 Ejemplo de referencia 8-48

1-(2-clorotiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanol (compuesto DV)

- 40 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-2, usando 2-clorotiazol-5-carbaldehído (300 mg, 2,03 mmol) disuelto en N,N-dimetilformamida (4 ml), carbonato potásico (56 mg, 0,41 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,360 ml, 2,44 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1,3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar el 1-(2-clorotiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanol (compuesto DV) (382 mg, rendimiento: 86%).

ESIMS m/z: 218, 216 (M - H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 5,00 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 7,59 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 8-49

1-[1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-5-il]-2,2,2-trifluoroetanol (compuesto DW)

- 45 Etapas 1

De acuerdo con la etapa 1 del ejemplo de referencia 8-47, usando 1H-imidazol-5-carbaldehído (400 mg, 4,16 mmol) disuelto en N,N-dimetilformamida (6 ml), carbonato potásico (1,15 g, 8,32 mmol) y (bromometil)ciclopropano (0,444

ml, 4,58 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 30/1, 50/1) para dar el 1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-5-carbaldehído (212 mg, rendimiento: 34%) y el 1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-4-carbaldehído (209 mg, rendimiento: 33%).

5 1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-5-carbaldehído

ESIMS m/z: 151 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 0,38 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 1,28 (m, 1H), 4,17 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 9,77 (s, 1H).

1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-4-carbaldehído

10 ESIMS m/z: 151 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 0,41 (m, 2H), 0,75 (m, 2H), 1,22 (m, 1H), 3,87 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 9,88 (s, 1H).

Etapas 2

15 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-2, usando 1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-5-carbaldehído (212 mg, 1,41 mmol) disuelto en N,N-dimetilformamida (4,2 ml), carbonato potásico (39 mg, 0,28 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,626 ml, 4,23 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 12/1) para dar el 1-[1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-5-il]-2,2,2-trifluoroetanol (compuesto DW) (206 mg, rendimiento: 66%).

ESIMS m/z: 221 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 0,36 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,23 (m, 1H), 3,84 (dd, J = 7,1, 14,4 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 7,1, 14,4 Hz, 1H), 5,05 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,57 (s, 1H).

20 Ejemplo de referencia 8-50

1-(1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-4-il)-2,2,2-trifluoroetanol (compuesto DX)

25 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-2, usando 1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-4-carbaldehído (133 mg, 0,886 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo de referencia 8-49 y disuelto en N,N-dimetilformamida (2,7 ml), carbonato potásico (24 mg, 0,18 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,196 ml, 1,33 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar el 1-(1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-4-il)-2,2,2-trifluoroetanol (compuesto DX) (85,2 mg, rendimiento: 44%).

ESIMS m/z: 221 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 0,37 (m, 2H), 0,71 (m, 2H), 1,20 (m, 1H), 3,79 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 5,03 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 5,27 (s ancho, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,54 (s, 1H).

30 Ejemplo de referencia 8-51

2,2,2-trifluoro-1-(2-morfolinotiazol-5-il)etanol (compuesto DY)

Etapas 1

35 Se disolvió 2-clorotiazol-5-carbaldehído (200 mg, 1,36 mmol) en acetonitrilo (4 ml). A este se añadieron carbonato potásico (376 mg, 2,72 mmol) y morfina (0,237 ml, 2,72 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 23,5 h. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar el 2-morfolinotiazol-5-carbaldehído (179 mg, rendimiento: 66%).

ESIMS m/z: 199 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 3,64 (m, 4H), 3,83 (m, 4H), 7,87 (s, 1H), 9,72 (s, 1H).

40 Etapas 2

45 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-2, usando 2-morfolinotiazol-5-carbaldehído (177 mg, 0,893 mmol) disuelto en N,N-dimetilformamida (5,3 ml), carbonato potásico (25 mg, 0,18 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,198 ml, 1,34 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2,3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar el 2,2,2-trifluoro-1-(2-morfolinotiazol-5-il)etanol (compuesto DY) (156 mg, rendimiento: 65%).

ESIMS m/z: 269 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 3,46 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 4,90 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 7,19 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 8-52

1-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanol (compuesto DZ)

Etapa 1

5 De acuerdo con la etapa 1 del ejemplo de referencia 8-47, usando 2-metil-1H-imidazol-5-carbaldehído (500 mg, 4,54 mmol) disuelto en N,N-dimetilformamida (7,5 ml), carbonato potásico (1,25 g, 9,08 mmol) y yoduro de metilo (0,311 ml, 4,99 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 20/1) para dar el 1,2-dimetil-1H-imidazol-5-carbaldehído (125 mg, rendimiento: 22%) y el 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-carbaldehído (12,7 mg, rendimiento: 2%).

10 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-carbaldehído

ESIMS m/z: 125 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,45 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 7,54 (s, 1H), 9,79 (s, 1H).

1,2-dimetil-1H-imidazol-5-carbaldehído

ESIMS m/z: 125 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,45 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 7,67 (s, 1H), 9,65 (s, 1H).

Etapa 2

15 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-2, usando 1,2-dimetil-1H-imidazol-5-carbaldehído (125 mg, 1,01 mmol) disuelto en N,N-dimetilformamida (2,5 ml), carbonato potásico (28 mg, 0,20 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,358 ml, 2,42 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a una temperatura de temperatura ambiente a 50°C durante 2,8 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar el 1-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanol (compuesto DZ) (115 mg, rendimiento: 59%).

20 ESIMS m/z: 195 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,36 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 5,00 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 8-53

2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanol (compuesto EA)

25 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando tetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído (300 mg, 2,63 mmol) disuelto en tetrahydrofurano (6 ml), una disolución de 1 mol/l de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahydrofurano (0,526 ml, 0,526 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,466 ml, 3,16 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1,7 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el 2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanol (compuesto EA) (228 mg, rendimiento: 47%).

30 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,58-1,87 (m, 4H), 2,51-2,59 (m, 1H), 3,41-3,50 (m, 2H), 3,74 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,96-4,02 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 8-54

1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanol (compuesto EB)

35 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando ciclopropanocarbaldehído (300 mg, 4,28 mmol) disuelto en tetrahydrofurano (6 ml), una disolución de 1 mol/l de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahydrofurano (0,856 ml, 0,856 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,759 ml, 5,14 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1,7 h. Después, la purificación por extracción dio el 1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanol (compuesto EB) (161 mg, rendimiento: 27%).

40 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 0,48 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,11 (m, 1H), 2,36 (s ancho, 1H), 3,30 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 8-55

2,2,2-trifluoro-1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)etanol (compuesto EC)

Etapa 1

45 Se disolvió cloruro de oxalilo (0,419 ml, 4,80 mmol) en diclorometano (7,5 ml). A este se añadió gota a gota dimetilsulfóxido (0,409 ml, 5,76 mmol) en atmósfera de nitrógeno a -78°C y la mezcla se agitó durante 15 min. A esta se añadió una disolución en diclorometano (2,5 ml) de (4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (250 mg, 1,92 mmol) sintetizado de acuerdo con el método descrito en el documento WO 08/029825 a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 1 h. A esta se añadió trietilamina (1,34 ml, 9,60 mmol) y la mezcla se agitó a una temperatura de

-78°C a temperatura ambiente durante 1,2 h. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (173 mg, rendimiento: 70%).

- 5 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,11 (s, 3H), 1,46-1,56 (m, 2H), 1,90-2,04 (m, 2H), 3,51 (ddd, J = 3,0, 9,3, 12,1 Hz, 2H), 3,78 (ddd, J = 4,6, 4,6, 11,9 Hz, 2H), 9,48 (s, 1H).

Etapas 2

- 10 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (165 mg, 1,29 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (5 ml), una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio de 1 mol/l en tetrahidrofurano (0,258 ml, 0,258 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,229 ml, 1,55 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1,7 h. Después, la purificación por extracción dio el 2,2,2-trifluoro-1-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)etanol (compuesto EC) (119 mg, rendimiento: 47%).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,30 (s, 3H), 1,53 (ddd, J = 4,2, 10,3, 14,1 Hz, 2H), 2,08 (d ancho, J = 13,9 Hz, 2H), 3,55 (ddd, J = 2,4, 9,9, 12,1 Hz, 2H), 3,68-3,85 (m, 3H).

- 15 Ejemplo de referencia 8-56

N,N-dietil-2-hidroxi-2-fenilacetamida (compuesto ED)

- 20 Se disolvió ácido 2-hidroxi-2-fenilacético (500 mg, 3,29 mmol) en diclorometano (7,5 ml). A este se añadieron piridina (0,532 ml, 6,58 mmol), DMAP (40 mg, 0,33 mmol) y cloruro de trimetilsililo (0,835 ml, 6,58 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 7,8 h. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0°C, se le añadieron N,N-dimetilformamida (0,050 ml) y cloruro de oxalilo (0,301 ml, 3,45 mmol), y la mezcla se agitó a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente durante 1 h. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0°C otra vez, se le añadió una disolución de dietilamina (0,374 ml, 3,62 mmol) en piridina (0,878 ml), y la mezcla se agitó a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añadió a la mezcla de reacción una disolución de ácido cítrico (695 mg, 3,62 mmol) en metanol (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de añadir acetato de etilo, la mezcla de reacción se filtró. Se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l al filtrado, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con disolución saturada de carbonato sódico y salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y así se obtuvo la N,N-dietil-2-hidroxi-2-fenilacetamida (compuesto HD) (606 mg, rendimiento: 89%).

- 30 ESIMS m/z: 208 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 0,80 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,02-3,21 (m, 2H), 3,29-3,55 (m, 2H), 4,86 (s ancho, 1H), 5,15 (s, 1H), 7,28-7,39 (m, 5H).

Ejemplo de referencia 8-57

5-(hidroximetil)morfolin-3-ona (compuesto EE)

Etapas 1

- 35 Se disolvió 2-amino-1,3-propanodiol (5,24 g, 57,5 mmol) en un disolvente (220 ml) mezcla de acetonitrilo/metanol (6/1). A este se añadieron sucesivamente enfriando con hielo trietilamina (9,60 ml, 69,6 mmol) y cloruro de cloroacetilo (5,10 ml, 63,3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras completarse la reacción, el disolvente se separó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 90/10) para dar la 2-cloro-N-(2-hidroxi-1-hidroximetiletil)acetamida (8,30 g, rendimiento: 86%). RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,79-3,65 (m, 1H), 3,42 (dd, J = 6,1, 5,4 Hz, 4H).

Etapas 2

- 45 Se disolvió terc-butoxido sódico (6,70 g, 59,7 mmol) en alcohol terc-amílico (40 ml). A este se añadió gota a gota una disolución de 2-cloro-N-(2-hidroxi-1-hidroximetiletil)acetamida (4,00 g, 23,9 mmol) en alcohol terc-amílico (90 ml) a temperatura ambiente a lo largo de 30 min, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A esta se añadieron sucesivamente metanol (25 ml) y agua (1,5 ml) y la mezcla se agitó más a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 80/20) para dar la 5-(hidroximetil)morfolin-3-ona (compuesto EE) (2,00 g, rendimiento: 64%).

- 50 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 7,06 (s ancho, 1H), 3,98-3,97 (m, 2H), 3,88-3,72 (m, 2H), 3,65-3,57 (m, 2H), 3,54-3,47 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 8-58

N-etil-2-hidroxi-2-fenilacetamida (compuesto EF)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-56, se disolvió ácido 2-hidroxi-2-fenilacético (500 mg, 3,29 mmol) en diclorometano (7,5 ml), y la disolución se agitó con piridina (0,532 ml, 6,58 mmol), DMAP (40 mg, 0,33 mmol), cloruro de trimetilsililo (0,835 ml, 6,58 mmol), N,N-dimetilformamida (0,050 ml), cloruro de oxalilo (0,301 ml, 3,45 mmol), una disolución que contenía una disolución de etilamina (1,81 ml, 3,62 mmol) y piridina (0,878 ml) en tetrahidrofurano 2 mol/l, y una disolución que contenía metanol (5 ml) y ácido cítrico (695 mg, 3,62 mmol). Así, se obtuvo la N-etil-2-hidroxi-2-fenilacetamida (compuesto EF) (489 mg, rendimiento: 83%).

ESIMS m/z: 178 (M - H)⁻; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,11 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 3,24-3,36 (m, 2H), 3,72 (s ancho, 1H), 5,35 (s, 1H), 6,09 (s ancho, 1H), 7,35-7,40 (m, 5H).

Ejemplo de referencia 8-59

1-(2-bromotiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanol (compuesto EG)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-2, usando 2-bromotiazol-5-carbaldehído (500 mg, 2,60 mmol) disuelto en N,N-dimetilformamida (7,5 ml), carbonato potásico (72 mg, 0,52 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,461 ml, 3,12 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1,7 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 40/1) para dar el 1-(2-bromotiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanol (compuesto EG) (265 mg, rendimiento: 39%).

ESIMS m/z: 262, 260 (M - H)⁻; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 3,97 (s ancho, 1H), 5,31 (m, 1H), 7,62 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 8-60

2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-tioplan-4-il)etanol (compuesto EH)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando tetrahydro-2H-tioplan-4-carbaldehído (300 mg, 2,30 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (6 ml), una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio de 1 mol/l en tetrahidrofurano (0,460 ml, 0,460 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,408 ml, 2,76 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la purificación por extracción dio el 2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydro-2H-tioplan-4-il)etanol (compuesto EH) (413 mg, rendimiento: 90%).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,75-1,80 (m, 3H), 2,23-2,32 (m, 2H), 2,63-2,71 (m, 4H), 3,76 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 8-61

2,2,2-trifluoro-1-(2-feniltiazol-5-il)etanol (compuesto EI)

El 1-(2-bromotiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanol (compuesto EG) (93,1 mg, 0,355 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 8-59 se disolvió en acetonitrilo (2,8 ml). A este se añadieron acetato de paladio (8,0 mg, 0,036 mmol), tri(o-tolil)fosfina (22 mg, 0,071 mmol), ácido fenilborónico (130 mg, 1,07 mmol) y trietilamina (0,495 ml, 3,55 mmol), y la mezcla se agitó usando un reactor de microondas a 250 W a 100°C durante 15 min. A esta se añadieron más acetato de paladio (4,0 mg, 0,018 mmol), tri(o-tolil)fosfina (11 mg, 0,036 mmol), ácido fenilborónico (52,0 mg, 0,426 mmol) y trietilamina (0,247 ml, 1,78 mmol), y la mezcla se agitó usando el reactor de microondas a 250 W a 100°C durante 15 min. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el 2,2,2-trifluoro-1-(2-feniltiazol-5-il)etanol (compuesto EI) (43,2 mg, rendimiento: 47%).

ESIMS m/z: 260 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 4,70 (s ancho, 1H), 5,33 (m, 1H), 7,43-7,47 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,88-7,91 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 8-62

2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydrofuran-3-il)etanol (compuesto EJ)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando una disolución acuosa de tetrahydrofuran-3-carbaldehído al 50% en peso (1,00 g, 5,00 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (15 ml), una disolución de 1 mol/l de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1,00 ml, 1,00 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,887 ml, 6,00 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1,8 h. Después, la purificación por extracción dio el 2,2,2-trifluoro-1-(tetrahydrofuran-3-il)etanol (compuesto EJ) (266 mg, rendimiento: 31%).

ESIMS m/z: 171 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,08-2,23 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 3,73-3,94 (m, 4H), 4,11 (dd, J = 4,6, 9,3 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 8-63

2-metil-2-(piridin-3-il)propan-1-ol (compuesto EK)

Etapa 1

5 Se disolvió 3-piridilacetato de etilo (300 mg, 1,8 mmol) en dimetilformamida (3 ml). A este se añadieron terc-butóxido potásico (610 mg, 5,4 mmol) y yodometano (0,34 ml, 5,4 mmol) enfriando en un baño de hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/ acetato de etilo = de 1/0 a 1/1) para dar el 2-metil-2-(piridin-3-il)propanoato de etilo (201 mg, rendimiento: 58%).

ESIMS m/z: 194 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,59 (s, 6H), 4,13 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,24-7,26 (m, 1H), 7,66 (dt, J = 2,0, 7,9 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 2,0, 4,8 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Etapa 2

15 Se añadió tetrahidrofurano (10 ml) a hidruro de litio y aluminio (75 mg, 2,0 mmol). A este se añadió lentamente una disolución preparada disolviendo 2-metil-2-(piridin-3-il)propanoato de etilo (200 mg, 1,0 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo de referencia 8-63 en tetrahidrofurano (5 ml), enfriando en un baño de hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. A esta se añadió sulfato sódico decahidrato y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de filtración a través de Celite, el disolvente en el filtrado se separó por evaporación a presión reducida. Así, se obtuvo el 2-metil-2-(piridin-3-il)propan-1-ol (compuesto EK) (154 mg, rendimiento: 99%).

20 ESIMS m/z: 152 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,37 (s, 6H), 3,66 (s, 2H), 7,20-7,30 (m, 1H), 7,70 (dq, J = 1,4, 8,1 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 1,4, 4,8 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 1,4 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 8-64

1,1,1-trifluoro-4-(piridin-3-il)butan-2-ol (compuesto EL)

Etapa 1

25 Se disolvió 3-piridinapropanol (300 mg, 2,2 mmol) en diclorometano (5 ml). A este se añadió reactivo de Dess-Martin (1,0 g) enfriando en un baño de hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h y sucesivamente a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente en la mezcla de reacción se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 10/1) para dar el 3-(piridin-3-il)propanal (180 mg, rendimiento: 61%).

30 ESIMS m/z: 136 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,83 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,21-7,33 (m, 1H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,43-8,55 (m, 2H), 9,83 (s, 1H).

Etapa 2

35 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando el 3-(piridin-3-il)propanal (180 mg, 1,3 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo de referencia 8-64, (trifluorometil)trimetilsilano (0,24 ml, 1,6 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio (una disolución de 1,0 mol/l en tetrahidrofurano, 0,27 ml, 0,27 mmol) y tetrahidrofurano (3,6 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 10/1) para dar el 1,1,1-trifluoro-4-(piridin-3-il)butan-2-ol (compuesto EL) (83 mg, rendimiento: 31%).

40 ESIMS m/z: 206 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,85-2,14 (m, 2H), 2,91 (dd, J = 6,1, 8,1 Hz, 2H), 3,66-3,82 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 7,26-7,33 (m, 1H), 7,60 (dt, J = 1,8, 7,9 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 1,8, 4,9 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 8-65

2-metil-3-(piridin-3-il)propan-1-ol (compuesto EM)

Etapa 1

45 Se suspendió hidruro sódico al 60% (en aceite) (224 mg, 5,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). A este se añadió 2-fosfonopropionato de trietilo (1,2 ml, 5,6 mmol) en atmósfera de nitrógeno enfriando en un baño de hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. A esta 3-piridinacarboxaldehído (300 mg, 2,8 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 h. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato magnésico anhidro.

50 El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en

gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 2/1) para dar el 2-metil-3-(piridin-3-il)acrilato de etilo (480 mg, rendimiento: 90%).

ESIMS m/z: 192 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,12 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,33 (dd, J = 4,9, 8,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,71 (dt, J = 1,9, 8,1 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 1,9, 4,9 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

Etapa 2

El 2-metil-3-(piridin-3-il)acrilato de etilo (480 mg, 2,4 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo de referencia 8-65 se disolvió en etanol (5 ml). A este se añadió paladio sobre carbón al 10% (92 mg) en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el disolvente en el filtrado se separó por evaporación a presión reducida. Así, se obtuvo el 2-metil-3-(piridin-3-il)propanoato de etilo (453 mg, rendimiento: 98%).

ESIMS m/z: 194 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,12-1,24 (m, 6H), 2,64-2,79 (m, 2H), 2,93-3,06 (m, 1H), 4,09 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,15-7,26 (m, 1H), 7,45-7,53 (m, 1H), 8,40-8,50 (m, 2H).

Etapa 3

De acuerdo con la etapa 2 del ejemplo de referencia 8-63, se añadieron tetrahidrofurano (10 ml) y una disolución preparada disolviendo 2-metil-3-(piridin-3-il)propanoato de etilo (200 mg, 1,0 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 8-65 en tetrahidrofurano (5 ml), a hidruro de litio y aluminio (75 mg, 2,0 mmol), y la mezcla se agitó enfriando en un baño de hielo durante 1 h. Así, se obtuvo el 2-metil-3-(piridin-3-il)propan-1-ol (compuesto EM) (154 mg, rendimiento: 99%).

ESIMS m/z: 152 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,86-2,02 (m, 1H), 2,42 (dd, J = 8,2, 13,8 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 5,9, 13,5 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,22 (dd, J = 5,1, 7,4 Hz, 1H), 7,50 (dt, J = 1,6, 7,4 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 1,6, 5,1 Hz, 2H).

Ejemplo de referencia 8-66

3-(piridin-3-il)butan-1-ol (compuesto EN)

Etapa 1

De acuerdo con la etapa 1 del ejemplo de referencia 8-65, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (300 mg, 7,4 mmol), tetrahidrofurano (5 ml), fosfonoacetato de trietilo (1,5 ml, 7,5 mmol) y 3-acetilpiridina (300 mg, 2,5 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/1) para dar el 3-(piridin-3-il)-2-butenato de etilo (350 mg, rendimiento: 74%).

ESIMS m/z: 192 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,58 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,15 (q, J = 1,2 Hz, 1H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,76 (dt, J = 2,0, 8,1 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 2,0, 4,9 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Etapa 2

De acuerdo con la etapa 2 del ejemplo de referencia 8-65, usando 3-(piridin-3-il)-2-butenato de etilo (350 mg, 1,8 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo de referencia 8-66, etanol (4 ml) y paladio sobre carbón al 10% (70 mg), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. Así, se obtuvo el 3-(piridin-3-il)butanoato de etilo (339 mg, rendimiento: 96%).

ESIMS m/z: 194 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,60 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,31 (td, J = 7,2, 14,5 Hz, 1H), 4,08 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,54 (td, J = 2,6, 5,1 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 1,6, 5,1 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

Etapa 3

De acuerdo con la etapa 3 del ejemplo de referencia 8-65, usando hidruro de litio y aluminio (75 mg, 2,0 mmol), tetrahidrofurano (10 ml) y una disolución preparada disolviendo 3-(piridin-3-il)butanoato de etilo (339 mg, 2,0 mmol) obtenido en la etapa 2 del ejemplo de referencia 8-66, en tetrahidrofurano (5 ml), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar enfriando en un baño de hielo durante 1 h. Así, se obtuvo el 3-(piridin-3-il)butan-1-ol (compuesto EN) (153 mg, rendimiento: 99%).

ESIMS m/z: 152 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,78-1,98 (m, 2H), 2,96 (td, J = 7,0, 14,3 Hz, 1H), 3,45-3,67 (m, 2H), 7,19-7,28 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,41-8,54 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 8-67

2-hidroxi-3-metil-1-morfolinobutan-1-ona (compuesto EO)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-56, se disolvió ácido 2-hidroxi-3-metilbutírico (1,00 g, 8,47 mmol) en diclorometano (15 ml), y la disolución se agitó con piridina (1,37 ml, 16,9 mmol), DMAP (103 mg, 0,847 mmol),

cloruro de trimetilsililo (2,15 ml, 16,9 mmol), N,N-dimetilformamida (0,100 ml), cloruro de oxalilo (0,776 ml, 8,89 mmol), una disolución de morfolina (0,813 ml, 9,32 mmol) en piridina (2,26 ml) y una disolución de ácido cítrico (1,79 g, 9,32 mmol) en metanol (10 ml). Así, se obtuvo la 2-hidroxi-3-metil-1-morfolinobutan-1-ona (compuesto EO) (933 mg, rendimiento: 59%).

ESIMS m/z: 188 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 0,82 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,82 (m, 1H), 3,43-3,69 (m, 9H), 4,22 (s ancho, 1H).

Ejemplo de referencia 8-68

Dipiridin-3-ilmetanol (compuesto EP)

Se añadió una disolución de n-butil-litio 1,55 mol/l en hexano (2,24 ml, 3,48 mmol) a tolueno (6 ml) y la mezcla se enfrió a -60°C en atmósfera de nitrógeno. A esta se añadió gota a gota una disolución de 3-bromopiridina (500 mg, 3,16 mmol) en tolueno (2 ml) se y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadieron tetrahidrofurano (2 ml) y nicotinaldehído (0,358 ml, 3,79 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a una temperatura of -60°C a -15°C durante 30 min. Después, se añadió ácido clorhídrico 4 mol/l (2,37 ml, 9,48 mmol) a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con disolución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 12/1) para dar el dipiridin-3-ilmetanol (compuesto EP) (235 mg, rendimiento: 40%).

ESIMS m/z: 187 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 5,10 (s ancho, 1H), 5,89 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 5,0, 7,6 Hz, 2H), 7,69 (ddd, J = 1,7, 2,0, 7,9 Hz, 2H), 8,45 (dd, J = 1,7, 5,0 Hz, 2H), 8,54 (d, J = 2,0 Hz, 2H).

Ejemplo de referencia 8-69

Piridin-3-il(tiazol-5-il)metanol (compuesto EQ)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-68, se añadió una disolución de n-butil-litio 1,55 mol/l en hexano (2,24 ml, 3,48 mmol) a tolueno (6 ml), y la mezcla se agitó con una disolución de 3-bromopiridina (500 mg, 3,16 mmol) en tolueno (2 ml), tetrahidrofurano (2 ml), tiazol-5-carbaldehído (0,329 ml, 3,79 mmol) y ácido clorhídrico 4 mol/l (2,37 ml, 9,48 mmol). Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 12/1) para dar el piridin-3-il(tiazol-5-il)metanol (compuesto EQ) (271 mg, rendimiento: 45%).

ESIMS m/z: 193 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 5,05 (s ancho, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 4,8, 7,9 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,78 (ddd, J = 1,8, 1,8, 7,7 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 1,7, 4,9 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H)

Ejemplo de referencia 8-70

1-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-2,2,2-trifluoroetanol (compuesto ER)

Etapa 1

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando 4-(dietoximetil)benzaldehído (400 mg, 1,92 mmol), (trifluorometil)trimetilsilano (0,34 ml, 2,3 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio (una disolución de 1,0 mol/l en tetrahidrofurano, 0,19 ml, 0,19 mmol) y tetrahidrofurano (8 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 3/1) para dar el 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzaldehído (300 mg, rendimiento: 77%).

ESIMS m/z: 205 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 5,06-5,22 (m, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 10,06 (s, 1H).

Etapa 2

El 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzaldehído (295 mg, 1,4 mmol) obtenido en la etapa 1 del ejemplo de referencia 8-70 se disolvió en acetoniitrilo (15 ml). A este se añadieron dimetilamina (una disolución de 1,0 mol/l en tetrahidrofurano, 7,2 ml, 14 mmol) y acético ácido (0,83 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esta se añadió triacetoxiborohidruro sódico (918 mg, 4,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después, se añadió una disolución acuosa de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato magnésico anhidro.

El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se sometió a purificación por suspensión usando un disolvente mezcla de éter diisopropílico y hexano. Además, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 2/1) para dar el 1-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-2,2,2-trifluoroetanol (compuesto ER) (284 mg, rendimiento: 85%).

- 5 ESIMS m/z: 234 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,21 (s, 6H), 3,42 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 4,96 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 7,27-7,43 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 8-71

2-ciano-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridina (compuesto ES)

Etapas 1

- 10 Se suspendieron 6-bromo-3-piridinacarboxaldehído (1,03 g, 5,54 mmol), etilenglicol (370 ml, 6,65 mol) y Amberlyst 15 (200 mg) en tolueno (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 12 h, y durante este tiempo el agua producida se separó usando una trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción se filtró y las aguas madre se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar la 2-bromo-5-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (895 mg, rendimiento: 70%).

- 15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 4,02-4,14 (m, 4H), 5,82 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 2,6, 8,1 Hz, 1H), 8,47 (s, d, J = 2,6 Hz, 1H).

Etapas 2

- 20 Se disolvieron 2-bromo-5-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (895 mg, 3,89 mmol), cianuro de cinc (1,14 g, 5,83 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (899 mg, 0,778 mmol) en N,N-dimetilformaldehído (30 ml) y la mezcla se calentó a reflujo a 80°C en atmósfera de nitrógeno durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró, se le añadió agua, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar la 2-ciano-5-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (506 mg, rendimiento: 74%).

- 25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 4,05-4,15 (m, 4H), 5,91 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Etapas 3

- 30 Se disolvió 2-ciano-5-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (478 mg, 2,71 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 ml). A esta se añadió ácido clorhídrico 1 N (5,0 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 16 h y sucesivamente a 50°C durante 13 h. Después, la mezcla de reacción se neutralizó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y así se obtuvo el 6-ciano-3-piridinacarboxaldehído (364 mg, rendimiento: 100%).

- 35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 1,8, 8,1 Hz, 1H), 9,19 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,21 (s, 1H).

Etapas 4

- 40 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando 6-ciano-3-piridinacarboxaldehído (364 mg, 2,76 mmol), (trifluorometil)trimetilsilano (490 µl, 3,31 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio (una disolución de 1,0 mol/l en tetrahidrofurano, 276 µl, 0,276 mmol) y tetrahidrofurano (7,0 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 5 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar la 2-ciano-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridina (compuesto ES) (455 mg, rendimiento: 82%). RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 5,46-5,56 (m, 1H), 8,09-8,19 (m, 2H), 8,86 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 8-72

1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-2(1H)-piridona (compuesto ET)

Etapas 1

- 45 Se suspendieron 3-piridinacarboxaldehído (3,00 ml, 31,8 mmol), etilenglicol (2,66 ml, 47,7 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (302 mg, 1,59 mmol) en tolueno (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 2 h, y durante este tiempo el agua producida se separó usando una trampa Dean-Stark. Después, se añadió una disolución acuosa saturada de carbonato potásico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar la 3-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (4,27 g, rendimiento: 89%).
- 50

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): 4,02-4,18 (m, 4H), 5,86 (s, 1H), 7,32 (ddd, $J = 0,7, 4,8, 8,1$ Hz, 1H), 7,80 (ddd, $J = 0,7, 1,8, 8,1$ Hz, 1H), 8,63 (dd, $J = 1,8, 4,8$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

Etapa 2

- 5 Se disolvió 3-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (1,00 g, 6,62 mmol) en diclorometano (20,0 ml). A esta se añadió yodometano (494 μl , 7,94 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se sometió a purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar el yoduro de 3-(1,3-dioxolan-2-il)-1-piridinio (1,85 g, rendimiento: 96%).

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 4,02-4,13 (m, 4H), 4,38 (s, 3H), 6,07 (s, 1H), 8,14 (dd, $J = 6,6, 7,7$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 9,01 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 9,10 (s, 1H).

10 Etapa 3

- 15 Se disolvió yoduro de 3-(1,3-dioxolan-2-il)-1-piridinio (1,85 g, 6,31 mmol) en agua (40 ml). A este se añadió gota a gota una disolución de ferricianuro potásico (22,9 g, 69,4 mmol) en agua (50 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0°C a lo largo de 1 h. A estos se añadió gota a gota una disolución de hidróxido potásico (55,9 g, 100 mmol) en agua (9,5 ml) se a la misma temperatura a lo largo de 30 min. A estos se añadió tolueno (65 ml) y la mezcla se agitó a 40°C durante 30 min. Después, se llevó a cabo la extracción con diclorometano, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar una mezcla 73:27 (933 mg, rendimiento: 82%) de 1-metil-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2(1H)-piridona y 1-metil-3-(1,3-dioxolan-2-il)-2(1H)-piridona.

- 20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): 3,54 (s, 2,19H), 3,56 (s, 0,81H), 3,95-4,15 (m, 4H), 5,57 (s, 0,73H), 6,00 (s, 0,27H), 6,18 (dd, $J = 6,6, 7,0$ Hz, 0,27H), 6,19 (d, $J = 9,9$ Hz, 0,73H), 7,31 (dd, $J = 2,2, 6,6$ Hz, 0,27H), 7,40-7,44 (m, 1,46H), 7,60 (dd, $J = 2,2, 7,0$ Hz, 0,27H).

Etapa 4

- 25 La mezcla 73:27 (933 mg, 5,15 mmol) de 1-metil-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2(1H)-piridona y 1-metil-3-(1,3-dioxolan-2-il)-2(1H)-piridona se disolvió en tetrahidrofurano (10,0 ml). A esta se añadió ácido clorhídrico 1 N (10,0 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se neutralizó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y así se obtuvo el 6-ciano-3-piridinacarboxaldehído (364 mg, rendimiento: 100%). El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (acetato de etilo) para dar la 1-metil-5-formil-2(1H)-piridona (309 mg, rendimiento: 45%).

- 30 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3 , δ): 3,65 (s, 3H), 6,62 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 2,6, 9,6$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 9,63 (s, 1H).

Etapa 5

- 35 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando 1-metil-5-formil-2(1H)-piridona (309 mg, 2,25 mmol), (trifluorometil)trimetilsilano (666 μl , 45,1 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio (una disolución de 1,0 mol/l en tetrahidrofurano, 225 μl , 0,225 mmol) y tetrahidrofurano (10,0 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo) para dar la 1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-2(1H)-piridona (compuesto ET) (214 mg, rendimiento: 46%).

- 40 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): 3,55 (s, 3H), 4,53 (s ancho, 1H), 4,79-4,87 (m, 1H), 6,56 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,43-7,48 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 8-73

(R)-3-(2, 2, 2-trifluoro-1-hidroxietil)piridina (compuesto EU)

Etapa 1

- 45 El compuesto CB (723 mg, 4,08 mmol) se disolvió en tolueno (20 ml). A este se añadieron sucesivamente (R)-1-isocianato de (naftalen-1-il)etilo (885 mg, 4,49 mmol) y óxido de bis(dibutilcloroestaño) (113 mg, 0,204 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 6 h. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar el (R)-1-(naftalen-1-il)etilcarbamato de (R)-2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etilo (614 mg, rendimiento: 40%) y el (R)-1-(naftalen-1-il)etilcarbamato de (S)-2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etilo (578 mg, rendimiento: 38%).

- 50

Etapa 2

Se suspendió sodio (288 mg, 12,0 mmol) en etanol (9,0 ml) y la mezcla se agitó hasta que el sodio se había disuelto completamente. A esta se añadió (R)-1-(naftalen-1-il)etilcarbamato de (R)-2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etilo (452 mg, 1,20 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y la reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa de ácido acético al 5%. Después, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto EU (203 mg, rendimiento: 96%).

$[\alpha]_D^{20} = -44,4$ (CHCl_3 , $c = 1,03$).

Ejemplo de referencia 8-74

(S)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridina (compuesto EV)

De acuerdo con la etapa 2 del ejemplo de referencia 8-73, se obtuvo el compuesto EV (204 mg, rendimiento: 97%) a partir de (R)-1-(naftalen-1-il)etilcarbamato de (S)-2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etilo (421 mg, 1,19 mmol).

$[\alpha]_D^{20} = +44,6$ (CHCl_3 , $c = 1,00$).

Ejemplo de referencia 8-75

5-hidroximetil-2-metiltiazol (compuesto EW)

Se suspendió hidruro de litio y aluminio (146 mg, 3,85 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml). A este se añadió lentamente una disolución de 2-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (300 mg, 1,75 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La reacción se detuvo por la adición sucesiva de agua (0,146 ml), una disolución acuosa de hidróxido sódico al 15% (0,146 ml) y agua (0,438 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se filtró a través de Celite. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 9/1) para dar el compuesto EW (208 mg, rendimiento: 92%).

Ejemplo de referencia 8-76

2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)tiazol (compuesto EX)

Se disolvió el compuesto EW (3,86 g, 29,9 mmol) en diclorometano (115 ml). A este se añadió dióxido de manganeso (29,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se separó por evaporación a presión reducida. Así, se obtuvo el producto bruto (4,01 g) de 5-formil-2-metiltiazol. De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, al producto bruto disuelto en tetrahidrofurano (100 ml) se añadieron una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 mol/l en tetrahidrofurano (1,50 ml, 1,50 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (6,87 ml, 44,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 10 min. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto EX (3,66 g, rendimiento: 62%).

Ejemplo de referencia 8-77

1-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-2(1H)-piridona (compuesto EY)

Etapa 1

Se disolvieron 4-piridinacarboxaldehído (3,00 ml, 31,4 mmol), ortoformiato de etilo (15,7 ml, 94,2 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (229 mg, 1,57 mmol) en etanol (60,0 ml), y la mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 10 h. La reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar la 4-(dietoximetil)piridina (4,41 g, rendimiento: 78%).

Etapa 2

Se disolvió 4-(dietoximetil)piridina (4,41 g, 24,3 mmol) en diclorometano (90,0 ml). A esta se añadió yodometano (1,82 ml, 29,2 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se lavó con éter diisopropílico, y así se obtuvo el yoduro 4-(dietoximetil)-1-metilpiridinio (7,47 g, rendimiento: 95%).

Etapa 3

- 5 Se disolvió yoduro de 4-(dietoximetil)-1-metilpiridinio (3,43 g, 10,6 mmol) en agua (70 ml). A este se añadió gota a gota una disolución de ferricianuro potásico (38,4 g, 117 mmol) en agua (85 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0°C a lo largo de 1 h. A esta se añadió gota a gota una disolución acuosa (16 ml) de hidróxido potásico (9,40 g, 167 mmol) a la misma temperatura a lo largo de 30 min. A estos se añadió tolueno (100 ml) y la mezcla se agitó a 40°C durante 30 min. Después, se llevó a cabo la extracción con diclorometano, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo) para dar la 1-metil-4-(dietoximetil)-2(1H)-piridona (1,20 g, rendimiento: 53%).

Etapa 4

- 10 Se disolvió 1-metil-4-(dietoximetil)-2(1H)-piridona (1,20 g, 5,58 mmol) en tetrahidrofurano (10,0 ml). A esta se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l (10,0 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50°C durante 6 h. Mediante la adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico para neutralizar la mezcla de reacción, se detuvo la reacción. Después, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 9/1) para dar la 1-metil-4-formil-2(1H)-piridona (717 mg, rendimiento: 95%).

Etapa 5

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, se obtuvo el compuesto EY (1,01 g, rendimiento: 94%) a partir de 1-metil-4-formil-2(1H)-piridona (717 mg, 5,23 mmol).

- 20 Ejemplo de referencia 8-78

(R)-2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridina (compuesto EZ)

De acuerdo con la etapa 1 del ejemplo de referencia 8-73, se obtuvieron el (R)-1-feniletilcarbamato de (R)-2,2,2-trifluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)etilo (975 mg, rendimiento: 48%) y (R)-1-feniletilcarbamato de (S)-2,2,2-trifluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)etilo (578 mg, rendimiento: 45%) a partir del compuesto CK (1,15 g, 6,00 mmol).

- 25 Etapa 2

De acuerdo con la etapa 2 del ejemplo de referencia 8-73, se obtuvo el compuesto EZ (163 mg, rendimiento: 85%) a partir del (R)-1-feniletilcarbamato de (R)-2,2,2-trifluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)etilo (338 mg, 1,00 mmol).

Ejemplo de referencia 8-79

(S)-2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-2-hidroxietil)piridina (compuesto EAA)

- 30 Se disolvió (R)-1-feniletilcarbamato de (S)-2,2,2-trifluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)etilo (946 mg, 2,80 mmol) en etanol (14 ml). A este se añadió etóxido sódico (1,90 g, 28,0 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se le añadió una disolución acuosa de ácido acético al 5%, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/7) para dar el compuesto EAA (493 mg, rendimiento: 92%).

Ejemplo de referencia 8-80

1-benciloxicarbonil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-piperidina (compuesto EAB)

- 40 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, se obtuvo el compuesto EAB (1,02 g, rendimiento: 80%) a partir de la 1-benciloxicarbonil-4-formilpiperidina (1,00 g, 4,04 mmol).

Ejemplo de referencia 8-81

1-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piperidina (compuesto EAC)

- 45 Se suspendieron hidruro de litio y aluminio (366 mg, 9,64 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). A este se añadió lentamente una disolución del compuesto EAB (1,02 mg, 3,21 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0°C, la reacción se detuvo por adición sucesiva de agua (0,366 ml), una disolución acuosa de hidróxido sódico al 15% (0,366 ml) y agua (1,10 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se filtró a través de Celite. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, el residuo se disolvió en éter diisopropílico, y se llevó a cabo la extracción con ácido clorhídrico 1 mol/l. Después de ajustar el pH de la capa acuosa a to 10 con hidróxido sódico 1 mol/l, se llevó a cabo la extracción con diclorometano, seguido de secado sobre sulfato sódico

anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se sometió a purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar el compuesto EAC (386 mg, rendimiento: 61%).

Ejemplo de referencia 8-82

3-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridina (compuesto EAD)

5 Etapa 1

Se suspendió hidruro de litio y aluminio (552 mg, 14,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). A este se añadió lentamente una disolución de 5-metil-nicotinato de metilo (1,00 g, 14,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La reacción se detuvo por adición sucesiva de agua (0,552 ml), una disolución acuosa de hidróxido sódico al 15% (0,552 ml) y agua (1,66 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se filtró a través de Celite. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 9/1) para dar la 3-hidroximetil-5-metilpiridina (972 mg, rendimiento: 100%).

Etapa 2

Se disolvió 3-hidroximetil-5-metilpiridina (972 mg, 7,89 mmol) en diclorometano (30 ml). A esta se añadió dióxido de manganeso (7,5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se separó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 19/1) para dar la 3-formil-5-metilpiridina (936 mg, rendimiento: 98%).

Etapa 3

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, se obtuvo el compuesto EAD (907 mg, rendimiento: 61%) a partir de la 3-formil-5-metilpiridina (936 mg, 7,73 mmol).

Ejemplo de referencia 8-83

3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridina (compuesto EAE)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, se obtuvo el compuesto EAE (1,53 g, rendimiento: 98%) a partir de la 3-fluoro-5-formilpiridina (1,00 g, 7,99 mmol).

25 Ejemplo de referencia 8-84

3-cloro-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridina (compuesto EAF)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, se obtuvo el compuesto EAF (382 mg, rendimiento: 51%) a partir de la 3-cloro-5-formilpiridina (479 mg, 3,50 mmol).

Ejemplo de referencia 8-85

30 1-metanosulfonil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-piperidina (compuesto EAG)

Etapa 1

Se disolvió el compuesto EAB (1,00 g, 3,15 mmol) en diclorometano (20 ml). A este se añadieron trietilamina (0,527 ml, 3,78 mmol) y trifluorometanosulfonato de trietilsililo (1,00 ml, 3,70 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La reacción se detuvo por adición de agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con diclorometano, seguido de secado sobre sulfato sódico. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/ acetato de etilo = 4/1) para dar la 1-benciloxicarbonil-4-[2,2,2-trifluoro-1-(trietilsiloxi)-etil]piperidina (1,69 g, rendimiento: 100%).

Etapa 2

Se suspendió paladio/carbón al 10% (170 mg) en etanol (5,0 ml). A este se añadió una disolución de 1-benciloxicarbonil-4-[2,2,2-trifluoro-1-(trietilsiloxi)-etil]piperidina (1,69 g, 3,92 mmol) en etanol (25 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se separó por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo) para dar la 4-[2,2,2-trifluoro-1-(trietilsiloxi)etil]piperidina (1,15 g, rendimiento: 99%).

45 Etapa 3

Se disolvió 4-[2,2,2-trifluoro-1-(trietilsiloxi)etil]piperidina (303 mg, 1,02 mmol) en diclorometano (6 ml). A esta se añadieron trietilamina (0,213 ml, 1,53 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,118 ml, 1,53 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se detuvo por adición de agua a la mezcla de reacción, y

se llevó a cabo la extracción con diclorometano, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar la 1-metanosulfonyl-4-[2,2,2-trifluoro-1-(triethylsiloxy)ethyl]piperidine (302 mg, rendimiento: 79%).

5 Etapa 4

Se disolvió 1-metanosulfonyl-4-[2,2,2-trifluoro-1-(triethylsiloxy)ethyl]piperidine (300 mg, 0,999 mmol) en tetrahydrofuran (2,4 ml). A esta se añadió una disolución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 mol/l (2,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto EAG (198 mg, rendimiento: 95%).

Ejemplo de referencia 8-86

1-methoxycarbonyl-4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl)-piperidine (compound EAH)

15 Etapa 1

Se disolvió 4-[2,2,2-trifluoro-1-(triethylsiloxy)ethyl]piperidine (303 mg, 1,02 mmol) en diclorometano (6 ml). A esta se añadieron triethylamine (0,213 ml, 1,53 mmol) y chloroformate of methyl (0,213 ml, 1,53 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se detuvo por adición de agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con diclorometano, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 17/3) para dar la 1-methoxycarbonyl-4-[2,2,2-trifluoro-1-(triethylsiloxy)ethyl]piperidine (287 mg, rendimiento: 79%).

Etapa 2

De acuerdo con la etapa 4 del ejemplo de referencia 8-85, se obtuvo el compuesto EAH (182 mg, rendimiento: 95%) a partir de 1-methoxycarbonyl-4-[2,2,2-trifluoro-1-(triethylsiloxy)ethyl]piperidine (281 mg, 0,791 mmol).

Ejemplo de referencia 8-87

1-propionyl-4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl)piperidine (compound EAI)

Etapa 1

Se disolvió 4-[2,2,2-trifluoro-1-(triethylsiloxy)ethyl]piperidine (250 mg, 0,841 mmol) en diclorometano (5,0 ml). A esta se añadieron triethylamine (0,176 ml, 1,26 mmol) and chloroformate of propionyl (0,110 ml, 1,26 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con diclorometano, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar la 1-propionyl-4-[2,2,2-trifluoro-1-(triethylsiloxy)ethyl]piperidine (231 mg, rendimiento: 78%).

Etapa 2

De acuerdo con la etapa 4 del ejemplo de referencia 8-85, se obtuvo el compuesto EAH (182 mg, rendimiento: 95%) a partir de la 1-propionyl-4-[2,2,2-trifluoro-1-(triethylsiloxy)ethyl]piperidine (226 mg, 0,639 mmol).

Ejemplo de referencia 8-88

40 1-cyclopropanocarbonyl-4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl)-piperidine (compound EAJ)

Etapa 1

Se disolvió 4-[2,2,2-trifluoro-1-(triethylsiloxy)ethyl]piperidine (250 mg, 0,841 mmol) en diclorometano (5,0 ml). A esta se añadieron triethylamine (0,176 ml, 1,26 mmol) and chloroformate of cyclopropanocarbonyl (0,114 ml, 1,26 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con diclorometano, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar la 1-cyclopropanocarbonyl-4-[2,2,2-trifluoro-1-(triethylsiloxy)ethyl]piperidine (259 mg, rendimiento: 84%).

Etapa 2

50 De acuerdo con la etapa 4 del ejemplo de referencia 8-85, se obtuvo el compuesto EAJ (161 mg rendimiento: 92%) a

partir de la 1-ciclopropanocarbonil-4-[2,2,2-trifluoro-1-(trietilsiloxi)etil]piperidina (226 mg, 0,639 mmol).

Ejemplo de referencia 8-89

(R)-2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)tiazol (compuesto EAK)

Etapas 1

- 5 De acuerdo con la etapa 1 del ejemplo de referencia 8-73, a partir del 2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)tiazol (compuesto EX) (985 mg, 5,00 mmol), se obtuvieron el (R)-1-feniletilcarbamato de (R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-metiltiazol-5-il)etilo (760 mg, rendimiento: 44%) y (R)-1-feniletilcarbamato de (S)-2,2,2-trifluoro-1-(2-metiltiazol-5-il)etilo (785 mg, rendimiento: 46%).

Etapas 2

- 10 De acuerdo con la etapa 2 del ejemplo de referencia 8-73, se obtuvo el compuesto EAK (1,81 g, rendimiento: 95%) a partir del (R)-1-feniletilcarbamato de (R)-2,2,2-trifluoro-1-(2-metiltiazol-5-il)etilo (3,30g, 9,58 mmol).

Ejemplo de referencia 8-90

(S)-2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)tiazol (compuesto EAL)

- 15 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-79, se obtuvo el compuesto EAL (425 mg, rendimiento: 89%) a partir del (R)-1-feniletilcarbamato de (S)-2,2,2-trifluoro-1-(2-metiltiazol-5-il)etilo (836 mg, 2,43 mmol).

Ejemplo de referencia 8-91

2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)tiazol (compuesto EAM)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, se obtuvo el compuesto EAM (157 mg, rendimiento: 68%) a partir del 4-formil-2-metiltiazol (150 mg, 1,18 mmol).

- 20 Ejemplo de referencia 8-92

2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)etanol (compuesto EAN)

Etapas 1

- 25 Se disolvieron tetrahidro-4H-piran-4-ona (2,50 g, 25,0 mmol) y cloroacetnitrilo (1,58 ml, 25,0 mmol) en terc-butanol (5,0 ml). A estos se añadió gota a gota una disolución de terc-butoxido potásico en terc-butanol (25 ml) (2,81 g, 25,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se detuvo por adición sucesiva de hielo y una disolución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 mol/l (30 ml) a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con éter, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar el 1,6-dioxaspiro[2,5]octano-2-carbonitrilo (3,14 g, rendimiento: 90%).

- 30 Etapas 2

- 35 Se disolvió el 1,6-dioxaspiro[2,5]octano-2-carbonitrilo (3,14 g, 22,6mmol) en diclorometano (9,0 mmol). A este se añadió un complejo de fluoruro de hidrógeno-piridina (3,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se detuvo por adición lenta de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción. Después de filtración, se añadió acetato de etilo a las aguas madre, y se llevaron a cabo el lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar el 2-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-hidroxiacetnitrilo (2,66g, rendimiento: 74%).

Etapas 3

- 40 Se disolvió el 2-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-hidroxi-acetonitrilo (2,06 g, 12,9 mmol) en terc-butanol (20 ml) y agua (5,0 ml). A este se añadió borohidruro sódico (537 mg, 14,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción, se añadieron hielo y acetona y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, se añadió salmuera al residuo, y se llevó a cabo la extracción con cloroformo, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/7) para dar el 4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilmetanol (1,59 g, rendimiento: 92%).

Etapas 4

Se disolvió 4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilmetanol (500 mg, 3,73 mmol) en diclorometano (15 ml). A este se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,96 g, 4,47 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La

reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una disolución acuosa saturada de tiosulfato sódico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con diclorometano, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y así se obtuvo el producto bruto (475 mg) del 4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilcarbaldehído.

- 5 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando el producto bruto disuelto en tetrahidrofurano (10 ml), una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 mol/l en tetrahidrofurano (0,373 ml, 0,373 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,827 ml, 5,60 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto EAN (147 mg, rendimiento: 19%).

10 Ejemplo de referencia 8-93

2,2,2-trifluoro-1-(4-cianotetrahidro-2H-piran-4-il)etanol (compuesto EAO)

Etapas 1

- 15 Se disolvieron cianoacetato de metilo (2,50 ml, 28,3 mmol) y éter de 2-bromoetilo (4,63 ml, 36,8 mmol) en acetona (50 ml). A esos se añadió carbonato potásico (9,78 g, 70,8 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró y las aguas madre se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar el 4-cianotetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (2,93 g, rendimiento: 61%).

Etapas 2

- 20 El 4-cianotetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (2,93 g, 17,3 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml), metanol (10 ml) y agua (5,0 ml). A este se añadió borohidruro sódico (1,31 g, 34,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se detuvo por adición de agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo) para dar el 4-cianotetrahidro-2H-piran-4-ilmetanol (1,59 g, rendimiento: 92%).

25 Etapas 3

- 30 Se disolvió dicloruro de oxalilo (0,625 ml, 7,16 mmol) en diclorometano (10 ml). A este se añadió dimetilsulfóxido (1,01 ml, 14,3 mmol) a -78°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 min. A esta se añadió una disolución de 4-cianotetrahidro-2H-piran-4-ilmetanol (500 mg, 3,58 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min. A esta se añadió trietilamina (2,40 ml, 17,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se detuvo por adición de agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y así se obtuvo el producto bruto del (263 mg) of 4-cianotetrahidro-2H-piran-4-ilmetanolcarbaldehído.

- 35 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando el producto bruto disuelto en tetrahidrofurano (5,0 ml), una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 mol/l en tetrahidrofurano (0,189 ml, 0,189 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (0,419 ml, 2,83 mmol), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar el compuesto EAO (167 mg, rendimiento: 22%).

Ejemplo de referencia 8-94

- 40 2,2,2-trifluoro-1-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-etanol (compuesto EAP)

Etapas 1

- 45 Una mezcla de tetrahidro-4H-piran-4-ona (1,47 g, 14,7 mmol), cianuro de trimetilsililo (2,94 ml, 22,0 mmol) y yoduro de cinc (II) (46,9 mg, 0,147 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el 4-(trimetilsililo)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (2,56 g, rendimiento: 90%).

Etapas 2

- 50 Se disolvió el 4-(trimetilsililo)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (1,00g, 5,02 mmol) en diclorometano (20 ml). A este se añadió una disolución de hidruro de diisopropilaluminio 1 mol/l en hexano (7,76 ml, 7,76 mmol) a -78°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La reacción se detuvo por adición de agua (7,76 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se filtró a través de Celite. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). A este se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato

sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar el 4-(trimetilsililo)tetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído (297 mg, rendimiento: 29%).

Etapa 3

- 5 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, se obtuvo el compuesto EAP (230 mg, rendimiento: 79%) a partir de 4-(trimetilsililo)tetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído (295 mg, 1,46 mmol).

Ejemplo de referencia 8-95

2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)-etanol (compuesto EAQ)

Etapa 1

- 10 Se disolvió tetrahydro-4H-piran-4-ona (1,47 g, 14,7 mmol) en metanol (60 ml). A esta se añadieron 2,2-dimetoxipropano (11,1 ml, 90,0 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (285 mg, 1,50 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, se añadió al residuo una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se llevó a cabo la extracción con éter, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y así se obtuvo el producto bruto (4,56 g) del 4,4-dimetoxitetrahydro-2H-pirano.

- 20 El producto bruto se disolvió en diclorometano (45 ml). A este se añadieron isocianuro de terc-butilo (3,73 ml, 33,0 mmol) y tetracloruro de titanio (3,95 ml, 35,0 mmol) a -78°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se detuvo por adición de agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con diclorometano, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar el 4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo (2,85 g, rendimiento: 67%).

Etapa 2

- 25 Se disolvió el 4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo (1,00 g, 7,08 mmol) en diclorometano (20 ml). A este se añadió una disolución de hidruro de diisopropilaluminio 1 mol/l en hexano (10,9 ml, 10,9 mmol) a -78°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se detuvo por adición de agua (10,9 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se filtró a través de Celite. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahydrofurano (10 ml). A este se añadió una disolución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 mol/l y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/ acetato de etilo = 9/1) para dar el 4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído (195 mg, rendimiento: 190%).

Etapa 3

- 35 De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, se obtuvo el compuesto EAQ (221 mg, rendimiento: 76%) a partir de 4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído (195 mg, 1,35 mmol).

Ejemplo de referencia 8-96

1-acetil-4-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-piperidina (compuesto EAR)

- 40 De acuerdo con la etapa 1 del ejemplo de referencia 8-92, se obtuvo el 2-ciano-1-oxa-6-azaspiro[2,5]octano-6-carboxilato de bencilo (4,86 g, rendimiento: 83%) a partir de 1-benciloxicarbonilpiperidin-4-ona (5,00 g, 21,4 mmol).

Etapa 2

De acuerdo con la etapa 2 del ejemplo de referencia 8-92, se obtuvo el 2-(1-benciloxicarbonil-4-piperidin-4-il)-2-hidroxi-acetonitrilo (4,51 g, rendimiento: 89%) a partir de 2-ciano-1-oxa-6-azaspiro[2,5]octano-6-carboxilato de bencilo (4,73 g, 17,4 mmol).

- 45 Etapa 3

De acuerdo con la etapa 3 del ejemplo de referencia 8-92, se obtuvo el 1-benciloxi-4-fluoropiperidin-4-ilmetanol (3,53 g, rendimiento: 86%) a partir de 2-(1-benciloxicarbonil-4-piperidin-4-il)-2-hidroxi-acetonitrilo (4,51 g, 15,4 mmol).

Etapa 4

- 50 De acuerdo con la etapa 4 del ejemplo de referencia 8-92, se obtuvo el producto bruto (2,05 mg) del 1-benciloxi-4-fluoropiperidin-4-ilcarbaldehído a partir del 1-benciloxi-4-fluoropiperidin-4-ilmetanol (2,00 g, 7,48 mmol).

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, usando el producto bruto disuelto en tetrahidrofurano (40 ml), una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 mol/l en tetrahidrofurano (0,374 ml, 0,374 mmol) y (trifluorometil)trimetilsilano (1,72 ml, 11,2 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar el 2,2,2-trifluoro-1-(1-benciloxi-4-fluoropiperidin-4-il)-etanol (1,09 g, rendimiento: 43%).

Etapa 5

De acuerdo con la etapa 1 del ejemplo de referencia 8-85, se obtuvo la 1-benciloxicarbonil-4-fluoro-4-[2,2,2-trifluoro-1-(trietilsiloxi)etil]piperidina (1,67 g, rendimiento: 97%) a partir de 2,2,2-trifluoro-1-(1-benciloxi-4-fluoropiperidin-4-il)-etanol (1,28 g, 3,82 mmol).

Etapa 6

De acuerdo con la etapa 2 del ejemplo de referencia 8-85, se obtuvo la 4-fluoro-4-[2,2,2-trifluoro-1-(trietilsiloxi)etil]piperidina (1,28 g, rendimiento: 100%) a partir de 1-benciloxicarbonil-4-fluoro-4-[2,2,2-trifluoro-1-(trietilsiloxi)etil]piperidina (1,67 g, 3,71 mmol).

Etapa 7

Se disolvió la 4-fluoro-4-[2,2,2-trifluoro-1-(trietilsiloxi)etil]piperidina (300 mg, 0,951 mmol) en diclorometano (6 ml). A esta se añadieron trietilamina (0,199 ml, 1,43 mmol) y anhídrido acético (0,134 ml, 1,43 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se detuvo por adición de agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con diclorometano, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar la 1-acetil-4-fluoro-1-metanosulfonil-4-[2,2,2-trifluoro-1-(trietilsiloxi)etil]piperidina (294 mg, rendimiento: 86%).

Etapa 8

Usando 1-acetil-4-fluoro-4-[2,2,2-trifluoro-1-(trietilsiloxi)etil]piperidina (294 mg, 0,822 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (5 ml) y una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 mol/l en tetrahidrofurano (1,23 ml, 1,23 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se detuvo por adición de agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto EAR (173 mg, rendimiento: 86%).

Ejemplo de referencia 8-97

4-fluoro-1-metanosulfonil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piperidina (compuesto EAS)

Etapa 1

Se disolvió 4-fluoro-4-[2,2,2-trifluoro-1-(trietilsiloxi)etil]piperidina (300 mg, 0,951 mmol) en diclorometano (6 ml). A esta se añadieron trietilamina (0,199 ml, 1,43 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,140 ml, 1,43 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se detuvo por adición de agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con diclorometano, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar la 4-fluoro-1-metanosulfonil-4-[2,2,2-trifluoro-1-(trietilsiloxi)etil]piperidina (309 mg, rendimiento: 83%).

Etapa 2

Usando 4-fluoro-1-metanosulfonil-4-[2,2,2-trifluoro-1-(trietilsiloxi)etil]piperidina (309 mg, 0,785 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (5 ml) y una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 mol/l en tetrahidrofurano (1,18 ml, 1,18 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se detuvo por adición de agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto EAS (120 mg, rendimiento: 55%).

Ejemplo de referencia 8-98

1-terc-butoxicarbonil-4-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piperidina (compuesto EAT)

Etapa 1

Se disolvió 1-terc-butoxicarbonil-4-metilpiperidina-4-carboxilato de metilo (1,19 g, 4,39 mmol) en tetrahidrofurano (10

ml). A este se añadió hidruro de litio y aluminio (200 mg, 5,27 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. La reacción se detuvo por adición de sulfato sódico decahidrato a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Después de la filtración a través de Celite, se concentraron las aguas madre, y así se obtuvo el producto bruto (1,19 g) del 1-terc-butoxicarbonil-4-metilpiperidina-4-metanol.

De acuerdo con la etapa 3 del ejemplo de referencia 8-93, usando el producto bruto, dicloruro de oxalilo (0,902 ml, 10,3 mmol), dimetilsulfóxido (1,46 ml, 20,6 mmol), trietilamina (4,33 ml, 31,1 mmol) y diclorometano (20 ml), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el 1-terc-butoxicarbonil-4-metilpiperidina-4-carbaldehído (889 mg, rendimiento: 89%).

Etapa 2

De acuerdo con el ejemplo de referencia 8-12, se obtuvo el compuesto EAT (1,12 g, rendimiento: 96%) a partir de 1-terc-butoxicarbonil-4-metilpiperidina-4-carbaldehído (889 mg, 3,91 mmol).

Ejemplo de referencia 8-99

1-acetil-4-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-piperidina (compuesto EAU)

Se disolvió el compuesto EAT (300 mg, 1,01 mmol) en metanol (3,0 ml). A este se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno al 10% en metanol (3,0 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 1,5 h. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida. Después, se añadieron diclorometano (6,0 ml), trietilamina (0,697 mmol, 5,05 mmol) y anhídrido acético (476 ml, 5,05 mmol) al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se detuvo por adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con diclorometano, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/ acetato de etilo = 1/1) para dar una mezcla del compuesto EAU y 1-acetil-4-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-acetoxietil)-piperidina.

La mezcla se disolvió en metanol (5,0 ml). A esta se añadió carbonato potásico (294 mg, 2,13 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se detuvo por adición de agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida y así se obtuvo el compuesto EAU (182 mg, rendimiento: 75%).

Ejemplo de referencia 9-1

Piridina-3-sulfonamida (compuesto FA)

Se añadió una disolución acuosa de amoníaco al 25% (2 ml) a cloruro de piridina-3-sulfonilo (300 mg, 1,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida y así se obtuvo el compuesto FA (154 mg, rendimiento: 58%).

ESIMS m/z: 159 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 4,95 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,16 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 9-2

5-cloro-3-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto FB)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-1, usando cloruro de 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo (300 mg, 1,3 mmol) y una disolución acuosa de amoníaco al 25% (2 ml), se obtuvo la 5-cloro-3-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida (compuesto FB) (232 mg, rendimiento: 85%).

ESIMS m/z: 210 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-3

3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida (compuesto FC)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-1, usando cloruro de 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonilo (200 mg, 1,0 mmol) y una disolución acuosa de amoníaco al 25% (2 ml), se obtuvo la 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida (compuesto FC) (156 mg, rendimiento: 87%).

ESIMS m/z: 177 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-4

5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-sulfonamida (compuesto FD)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-1, usando cloruro de 5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-sulfonilo (300 mg, 1,2 mmol) y una disolución acuosa de amoníaco al 25% (2 ml), se obtuvo la 5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-sulfonamida (compuesto FD) (235 mg, rendimiento: 85%).

ESIMS m/z: 230 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-5

3,5-diclorobencenosulfonamida (compuesto FE)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-1, usando cloruro de 3,5-diclorobenceno-1-sulfonilo (300 mg, 1,2 mmol) y una disolución acuosa de amoníaco al 25% (2 ml), se obtuvo la 3,5-diclorobencenosulfonamida (compuesto FE) (268 mg, rendimiento: 97%).

ESIMS m/z: 227 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-6

3,5-difluorobencenosulfonamida (compuesto FF)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-1, usando cloruro de 3,5-difluorobenceno-1-sulfonilo (300 mg, 1,4 mmol) y una disolución acuosa de amoníaco al 25% (2 ml), se obtuvo la 3,5-difluorobencenosulfonamida (compuesto FF) (263 mg, rendimiento: 97%).

ESIMS m/z: 194 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-7

1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamida (compuesto FG)

Se añadió una disolución de amoníaco 7 mol/l en metanol (2 ml) a cloruro de 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonilo (200 mg, 1,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente en la mezcla de reacción se separó por evaporación a presión reducida, y así se obtuvo la 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamida (compuesto FG) (54 mg, rendimiento: 60%).

ESIMS m/z: 176 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-8

2-metoxibencenosulfonamida (compuesto FH)

Se añadió éter dietílico (5 ml) a 2-bromoanisol (500 mg, 2,7 mmol) y la mezcla se enfrió a -78°C usando un baño de hielo seco. A esta se añadió lentamente n-butil-litio (una disolución 1,56 mol/l en hexano, 2,6 ml, 4,0 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. A esta se añadió cloruro de sulfurilo (0,24 ml, 2,9 mmol) y la mezcla se agitó más a la misma temperatura durante 2 h. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, se añadió al residuo una disolución de amoníaco 7 mol/l en metanol (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y se llevó a cabo la purificación por suspensión usando cloroformo, para dar la 2-metoxibencenosulfonamida (compuesto FH) (70 mg, rendimiento: 14%).

ESIMS m/z: 188 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-9

Piridina-2-sulfonamida (compuesto FI)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-8, usando 2-bromopiridina (500 mg, 3,2 mmol), éter dietílico (5 ml), n-butil-litio (una disolución 1,56 mol/l en hexano, 2,5 ml, 3,8 mmol), cloruro de sulfurilo (0,28 ml, 3,5 mmol) y una disolución de amoníaco 7 mol/l en metanol (2 ml), se obtuvo la piridina-2-sulfonamida (compuesto FI) (77 mg, rendimiento: 15%).

ESIMS m/z: 159 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-10

Tiofeno-3-sulfonamida (compuesto FJ)

5 De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-1, usando cloruro de tiofeno-3-sulfonilo (200 mg, 1,1 mmol) y una disolución acuosa de amoníaco al 25% (2 ml), se obtuvo la tiofeno-3-sulfonamida (compuesto FJ) (149 mg, rendimiento: 84%).

ESIMS m/z: 164 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-11

2,5-dimetiltiofeno-3-sulfonamida (compuesto FK)

10 De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-1, usando cloruro de 2,5-dimetiltiofeno-3-sulfonilo (200 mg, 1,0 mmol) y una disolución acuosa de amoníaco al 25% (2 ml), se obtuvo la 2,5-dimetiltiofeno-3-sulfonamida (compuesto FK) (180 mg, rendimiento: 99%).

ESIMS m/z: 192 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-12

2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida (compuesto FL)

15 De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-7, usando cloruro de 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonilo (250 mg, 1,1 mmol) y una disolución de amoníaco 7 mol/l en metanol (2 ml), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 20/1) para dar la 2,4-dimetiltiazol-5-sulfonamida (compuesto FL) (60 mg, rendimiento: 34%). ESIMS m/z: 193 (M + H)⁺.

20 Ejemplo de referencia 9-13

Benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida (compuesto FM)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-1, usando cloruro de benzo[b]tiofeno-2-sulfonilo (200 mg, 0,86 mmol) y una disolución acuosa de amoníaco al 25% (2 ml), se obtuvo la benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida (compuesto FM) (167 mg, rendimiento: 91%).

25 ESIMS m/z: 214 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-14

4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-7-sulfonamida (compuesto FN)

30 De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-1, usando cloruro de 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-7-sulfonilo (200 mg, 0,81 mmol) y una disolución acuosa de amoníaco al 25% (2 ml), se obtuvo la 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-7-sulfonamida (compuesto FN) (106 mg, rendimiento: 57%).

ESIMS m/z: 229 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-15

Propano-2-sulfonamida (compuesto FO)

35 De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-1, usando cloruro de propano-2-sulfonilo (300 mg, 2,1 mmol) y una disolución acuosa de amoníaco al 25% (2 ml), se obtuvo la propano-2-sulfonamida (compuesto FO) (201 mg, rendimiento: 78%).

ESIMS m/z: 124 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-16

Ciclopentanosulfonamida (compuesto FP)

40 De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-7, usando cloruro de ciclopentanosulfonilo (300 mg, 1,8 mmol) y una disolución de amoníaco 7 mol/l en metanol (2 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 4 h. Después de purificación por suspensión usando cloroformo, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 20/1) para dar la ciclopentanosulfonamida (compuesto FP) (173 mg, rendimiento: 66%).

45 ESIMS m/z: 149 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-17

(2-clorofenil)metanosulfonamida (compuesto FQ)

5 De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-1, usando cloruro de (2-clorofenil)metanosulfonilo (200 mg, 0,89 mmol) y una disolución acuosa de amoníaco al 25% (2 ml), se obtuvo la (2-clorofenil)metanosulfonamida (compuesto FQ) (180 mg, rendimiento: 99%).

ESIMS m/z: 206 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-18

N,N-dimetildiamida sulfúrica (compuesto FR)

10 De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-7, usando cloruro de dimetilsulfamoilo (400 mg, 2,8 mmol) y una disolución de amoníaco 7 mol/l en metanol (2 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 5 h. Así, se obtuvo la N,N-dimetildiamida sulfúrica (compuesto FR) (324 mg, rendimiento: 81%).

ESIMS m/z: 125 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-19

Propano-1-sulfonamida (compuesto FS)

15 Se añadió una disolución acuosa de amoníaco al 25% (2 ml) a cloruro de propano-1-sulfonilo (300 mg, 2,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 10/1) para dar la propano-1-sulfonamida (compuesto FS) (212 mg, rendimiento: 82%).

20 ESIMS m/z: 124 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,09 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,80-2,00 (m, 2H), 3,04-3,19 (m, 2H), 4,57 (s ancho, 2H).

Ejemplo de referencia 9-20

2-metilpropano-1-sulfonamida (compuesto FT)

25 De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-19, usando cloruro de 2-metilpropano-1-sulfonilo (300 mg, 1,9 mmol) y una disolución acuosa de amoníaco al 25% (2 ml), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 14 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 10/1) para dar la 2-metilpropano-1-sulfonamida (compuesto FT) (183 mg, rendimiento: 70%).

ESIMS m/z: 138 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,13 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 2,31 (sept, J = 6,3 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,73 (s ancho, 2H).

30 Ejemplo de referencia 9-21

3-clorobencenosulfonamida (compuesto FU)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-1, usando cloruro de 3-clorobencenosulfonilo (200 mg, 0,95 mmol) y una disolución acuosa de amoníaco al 25% (2 ml), se obtuvo la 3-clorobencenosulfonamida (compuesto FU) (170 mg, rendimiento: 93%).

35 ESIMS m/z: 192 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-22

4-clorobencenosulfonamida (compuesto FV)

40 De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-1, usando cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (200 mg, 0,95 mmol) y una disolución acuosa de amoníaco al 25% (2 ml), se obtuvo 4-clorobencenosulfonamida (compuesto FV) (170 mg, rendimiento: 93%).

ESIMS m/z: 192 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-23

Ciclohexanosulfonamida (compuesto FW)

45 De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-19, usando cloruro de ciclohexanosulfonilo (300 mg, 1,6 mmol) y una disolución acuosa de amoníaco al 25% (2 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura

ambiente durante 18 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 20/1) para dar la ciclohexanosulfonamida (compuesto FW) (161 mg, rendimiento: 60%).

ESIMS m/z: 164 (M + H)⁺.

5 Ejemplo de referencia 9-24

Butano-2-sulfonamida (compuesto FX)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-19, usando cloruro de butano-2-sulfonilo (300 mg, 1,9 mmol) y una disolución acuosa de amoníaco al 25% (2 ml), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 20/1) para dar la butano-2-sulfonamida (compuesto FX) (176 mg, rendimiento: 67%).

ESIMS m/z: 138 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-25

Morfolina-4-sulfonamida (compuesto FY)

Se añadieron tetrahidrofurano (3 ml) y morfolina (0,68 ml, 7,8 mmol) a sulfamida (500 mg, 5,2 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 4 h. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 4/1) para dar la morfolina-4-sulfonamida (compuesto FY) (67 mg, rendimiento: 8%).

ESIMS m/z: 167 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-26

20 N-ciclopropildiamida sulfúrica (compuesto FZ)

Se añadieron tetrahidrofurano (3 ml) y ciclopropilamina (0,54 ml, 7,8 mmol) a sulfamida (500 mg, 5,2 mmol) y la mezcla se agitó usando un reactor químico de microondas a 300 W a 100°C durante 10 min. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 5/1) para dar la N-ciclopropildiamida sulfúrica (compuesto FZ) (306 mg, rendimiento: 43%).

ESIMS m/z: 137 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 0,69-0,82 (m, 4H), 2,52-2,68 (m, 1H), 4,65 (s ancho, 2H), 4,83 (s ancho, 1H).

Ejemplo de referencia 9-27

Etanosulfonamida (compuesto GA)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-19, usando cloruro de etanosulfonilo (300 mg, 2,3 mmol) y una disolución acuosa de amoníaco al 25% (2 ml), la mezcla de reacción se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 8 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 100/1 a 3/1) para dar la etanosulfonamida (compuesto GA) (80 mg, rendimiento: 31%).

ESIMS m/z: 110 (M + H)⁺.

35 Ejemplo de referencia 9-28

Butano-1-sulfonamida (compuesto GB)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-19, usando cloruro de butano-1-sulfonilo (300 mg, 1,9 mmol) y una disolución acuosa de amoníaco al 25% (2 ml), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 8 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 100/0 a 3/1) para dar la butano-1-sulfonamida (compuesto GB) (198 mg, rendimiento: 76%).

ESIMS m/z: 138 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-29

2,2,2-trifluoroetanosulfonamida (compuesto GC)

Se añadió tetrahidrofurano (6 ml) a terc-butilamina (220 mg, 3,0 mmol), y se le añadió lentamente cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo (300 mg, 1,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y el

disolvente se separó por evaporación a presión reducida. Al residuo se añadió ácido trifluoroacético (3,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 100/0 a 5/1) para dar la 2,2,2-trifluoroetanosulfonamida (compuesto GC) (66 mg, rendimiento: 25%).

- 5 ESIMS m/z: 164 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 3,93 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 5,00 (s ancho, 2H).

Ejemplo de referencia 9-30

N-propildiamida sulfúrica (compuesto GD)

- 10 De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-26, se añadieron tetrahidrofurano (3 ml) y propilamina (0,34 ml, 4,2 mmol) a sulfamida (400 mg, 4,2 mmol) y la mezcla se agitó usando un reactor químico de microondas a 300 W a 100°C durante 10 min. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 10/1) para dar la N-propildiamida sulfúrica (compuesto GD) (191 mg, rendimiento: 33%).

ESIMS m/z: 139 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,54-1,70 (m, 2H), 3,10 (td, J = 6,3, 7,3 Hz, 2H), 4,46 (s ancho, 1H), 4,65 (s ancho, 2H).

- 15 Ejemplo de referencia 9-31

N-etildiamida sulfúrica (compuesto GE)

- 20 De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-26, se añadieron tetrahidrofurano (1 ml) y etilamina (una disolución de 2 mol/l en tetrahidrofurano) (2,1 ml, 4,2 mmol) a sulfamida (400 mg, 4,2 mmol) y la mezcla se agitó usando un reactor químico de microondas a 300 W a 100°C durante 10 min. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 10/1) para dar la N-etildiamida sulfúrica (compuesto GE) (230 mg, rendimiento: 45%).

ESIMS m/z: 125 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-32

N-(2-metoxietil)diamida sulfúrica (compuesto GF)

- 25 De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-26, se añadieron tetrahidrofurano (3 ml) y 2-metoxietilamina (0,36 ml, 4,2 mmol) a sulfamida (400 mg, 4,2 mmol) y la mezcla se agitó usando un reactor químico de microondas a 300 W a 100°C durante 10 min. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/4) para dar la N-(2-metoxietil)diamida sulfúrica (compuesto GF) (236 mg, rendimiento: 37%).

- 30 ESIMS m/z: 155 (M⁺H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 3,30-3,37 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,52-3,58 (m, 2H), 4,59 (s ancho, 2H), 4,68 (s ancho, 1H).

Ejemplo de referencia 9-33

N-(3-metoxipropil)diamida sulfúrica (compuesto GG)

- 35 De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-26, se añadieron tetrahidrofurano (3 ml) y 3-metoxipropilamina (0,42 ml, 4,2 mmol) a sulfamida (400 mg, 4,2 mmol) y la mezcla se agitó usando un reactor químico de microondas a 300 W a 100°C durante 10 min. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/1) para dar la N-(3-metoxipropil)diamida sulfúrica (compuesto GG) (165 mg, rendimiento: 24%).

- 40 ESIMS m/z: 169 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,87 (dt, J = 5,6, 12,1 Hz, 2H), 3,28 (dd, J = 5,6, 12,1 Hz, 2H); 3,34 (s, 3H), 3,52 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,49 (s ancho, 2H), 4,97 (s ancho, 1H).

Ejemplo de referencia 9-34

N-(2-etoxietil)diamida sulfúrica (compuesto GH)

- 45 De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-26, se añadieron tetrahidrofurano (3 ml) y 2-etoxietilamina (0,37 ml, 4,2 mmol) a sulfamida (400 mg, 4,2 mmol) y la mezcla se agitó usando un reactor químico de microondas a 300 W a 100°C durante 10 min. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/3) para dar la N-(2-etoxietil)diamida sulfúrica (compuesto GH) (296 mg, rendimiento: 42%).

ESIMS m/z: 169 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,33 (td, J = 4,9, 5,8 Hz, 2H), 3,53 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,66 (s ancho, 2H), 4,76 (s ancho, 1H).

Ejemplo de referencia 9-35

4-sulfamoilfenetilcarbamato de terc-butilo (compuesto GI)

Se añadieron diclorometano (4 ml) y ácido di-terc-butilcarboxílico (218 mg, 1,0 mmol) a 4-(2-aminoetil)bencenosulfonamida (200 mg, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción y el sólido se recogió por filtración. Así, se obtuvo el 4-sulfamoilfenetilcarbamato de terc-butilo (compuesto GI) (160 mg, rendimiento: 53%).

ESIMS m/z: 301 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,36 (s, 9H), 2,76 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,16 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,92 (s ancho, 1H) 7,28 (s ancho, 2H), 7,37 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo de referencia 9-36

10 N-[2-(terc-butoxicarbonilamino)etil]-diamida sulfúrica (compuesto GJ)

De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-26, se añadieron tetrahidrofurano (3 ml) y N-BOC-etilendiamina (0,66 ml, 4,2 mmol) a sulfamida (400 mg, 4,2 mmol) y la mezcla se agitó usando un reactor químico de microondas a 300 W a 100°C durante 10 min. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 9/1) para dar la N-[2-(terc-butoxicarbonilamino)etil]-diamida sulfúrica (compuesto GJ) (500 mg, rendimiento: 50%).

ESIMS m/z: 240 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,45 (s, 9H), 3,16-3,46 (m, 4H), 4,89 (s ancho, 2H), 4,97 (s ancho, 1H), 5,10 (s ancho, 1H).

Ejemplo de referencia 9-37

N-(3,3-dietoxipropil)-diamida sulfúrica (compuesto GK)

20 De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-26, se obtuvo el compuesto GK (410 mg, rendimiento: 44%) a partir de sulfamida (400 mg, 4,16 mmol) y 3,3-dietoxipropan-1-amina (0,673 ml, 4,16 mmol).

ESIMS m/z: 227 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-38

N-propargil-diamida sulfúrica (compuesto GL)

25 De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-26, se obtuvo el compuesto GL (103 mg, rendimiento: 18%) a partir de sulfamida (400 mg, 4,16 mmol) y propargilamina (0,285 ml, 4,16 mmol).

ESIMS m/z: 135 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-39

4-sulfamoilbutanoato de bencilo (compuesto GM)

30 Se disolvió ácido 4-sulfamoilbutanoico (1,00 g, 5,98 mmol) en DMF (6,00 ml). A este se añadieron carbonato de cesio (994 mg, 3,05 mmol) y bromuro de bencilo (0,711 ml, 5,98 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se detuvo por adición de agua, y la capa orgánica se extrajo con diclorometano, se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se sometió a purificación por suspensión usando éter dietílico, para dar el compuesto GM (940 mg, rendimiento: 61%).

ESIMS m/z: 258 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-40

N-etil-N-metil-diamida sulfúrica (compuesto GN)

40 De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-26, se obtuvo el compuesto GN (345 mg, rendimiento: 73%) a partir de sulfamida (300 mg, 3,12 mmol) y N-metilpropan-1-amina (0,320 ml, 3,12 mmol).

ESIMS m/z: 153 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-41

N,N-dietil-diamida sulfúrica (compuesto GO)

45 De acuerdo con el ejemplo de referencia 9-26, se obtuvo el compuesto GO (260 mg, rendimiento: 46%) a partir de sulfamida (300 mg, 3,12 mmol) y dipropilamina (0,428 ml, 3,12 mmol).

ESIMS m/z: 181 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-42

2-metoxietanosulfonamida (compuesto GP)

5 Se disolvió sulfito sódico (1,47 g, 11,7 mmol) en agua (8,00 ml). A este se añadió 1-bromo-2-metoxietano (1,00 ml, 10,6 mmol) y la mezcla se agitó con calor a 100°C durante 24 h. El disolvente en la mezcla de reacción se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se sometió a purificación por suspensión usando éter diisopropílico. Al sólido obtenido, se añadieron cloruro de tionilo (7,80 ml, 106 mmol) y DMF (0,036 ml, 0,53 mmol) y la mezcla se agitó con calor a 100°C durante 6 h. El disolvente en la mezcla de reacción se separó por evaporación a presión reducida y se añadió cloroformo al residuo. El material insoluble se separó por filtración y el disolvente en el filtrado se separó por evaporación a presión reducida. Se añadió una disolución acuosa de amoníaco (3,00 ml) al compuesto aceitoso resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El disolvente en la mezcla de reacción se separó por evaporación a presión reducida, y se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/2) para dar el compuesto GP (245 mg, rendimiento: 16%).

15 ESIMS m/z: 140 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-43

3-metoxipropano-1-sulfonamida (compuesto GQ)

20 Se disolvió sulfito sódico (2,16 g, 17,2 mmol) en agua (33,0 ml). A este se añadió 1-bromo-2-metoxipropano (2,5 g, 16,3 mmol) y la mezcla se agitó con calor a 105°C durante 24 h. El disolvente en la mezcla de reacción se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se sometió a purificación por suspensión usando éter diisopropílico. Al sólido obtenido, se añadieron cloruro de tionilo (12,0 ml, 163 mmol) y DMF (0,067 ml, 0,817 mmol) y la mezcla se agitó con calor a 100°C durante 6 h. El disolvente en la mezcla de reacción se separó por evaporación a presión reducida y se añadió cloroformo al residuo. El material insoluble se separó por filtración y el disolvente en el filtrado se separó por evaporación a presión reducida. Se añadió una disolución acuosa de amoníaco (18,7 ml) al compuesto aceitoso resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente en la mezcla de reacción se separó por evaporación a presión reducida y se añadió cloroformo al residuo. El material insoluble se separó por filtración y el disolvente en el filtrado se separó por evaporación a presión reducida. Así, se obtuvo el compuesto GQ (2,15 g, rendimiento: 88%).

ESIMS m/z: 154 (M + H)⁺.

30 Ejemplo de referencia 9-44

3-cloropropano-1-sulfonamida (compuesto GR)

35 Se disolvió sulfito sódico (4,60 g, 36,5 mmol) en agua (24,0 ml). A este se añadió 3-bromo-propan-1-ol (3,00 ml, 33,2 mmol) y la mezcla se agitó con calor a 105°C durante 24 h. El disolvente en la mezcla de reacción se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se sometió a purificación por suspensión usando éter diisopropílico. Al sólido obtenido, se añadieron cloruro de tionilo (21,2 ml, 290 mmol) y DMF (0,141 ml, 1,81 mmol) y la mezcla se agitó con calor a 100°C durante 6 h. El disolvente en la mezcla de reacción se separó por evaporación a presión reducida y se añadió cloroformo al residuo. El material insoluble se separó por filtración y el disolvente en el filtrado se separó por evaporación a presión reducida. Se añadió una disolución acuosa de amoníaco (5,00 ml) al compuesto aceitoso resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente en la mezcla de reacción se separó por evaporación a presión reducida, y se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/2) para dar el compuesto GR (25,7 mg, rendimiento: 0,5%).

ESIMS m/z: 158 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-45

45 Ciclopropilmetanosulfonamida (compuesto GS)

Etapa 1

50 Se disolvió sulfito sódico (1,43 g, 11,3 mmol) en agua (8,00 ml). A este se añadió (bromometil)ciclopropano (1,00 ml, 10,3 mmol) y la mezcla se agitó con calor a 100°C durante 24 h. El disolvente en la mezcla de reacción se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se sometió a purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar el ciclopropanometanosulfonato sódico (2,10 g, rendimiento: 99%).

Etapa 2

- 5 Se añadieron pentacloruro de fósforo (791 mg, 3,8 mmol) y 1,2-dicloroetano (1,50 ml) al ciclopropanometanosulfonato sódico (300 mg, 1,90 mmol) obtenido en la etapa 1 y la mezcla se agitó con calor a 70°C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se neutralizó con una disolución acuosa de bicarbonato sódico, la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, se añadió una disolución acuosa de amoníaco (2,00 ml) al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente en la mezcla de reacción se separó por evaporación a presión reducida, y se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/2) para dar el compuesto GS (44,6 mg, rendimiento: 17%).

10 ESIMS m/z: 136 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 9-46

2-propeno-1-sulfonamida (compuesto GT)

Etapa 1

- 15 Se disolvió sulfito sódico (1,60 g, 12,7 mmol) en agua (8,00 ml). A este se añadió bromuro de alilo (1,00 ml, 11,6 mmol) y la mezcla se agitó con calor a 70°C durante 24 h. El disolvente en la mezcla de reacción se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se sometió a purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar el alilsulfonato sódico (2,77 g, rendimiento: 99%).

Etapa 2

- 20 Se añadieron pentacloruro de fósforo (3,6 g, 17,3 mmol), 1,2-dicloroetano (10,0 ml) y diclorometano (4,00 ml) a alilsulfonato sódico (830 mg, 5,76 mmol) obtenido en la etapa 1 y la mezcla se agitó con calor a 80°C durante 4 h. Por adición de una disolución acuosa de bicarbonato sódico para neutralizar la mezcla de reacción, se detuvo la reacción. Después, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, se añadió una disolución acuosa de amoníaco (3,00 ml) al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente en la mezcla de reacción se separó por evaporación a presión reducida, y se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/2) para dar el compuesto GT (62,6 mg, rendimiento: 9,0%).

ESIMS m/z: 122 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 10-1

- 30 6-metoxi-2-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-piridin-3-amina (compuesto HA)

Etapa 1

- 35 De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (85,0 mg, 2,12 mmol), tetrahydrofurano (8,0 ml), el compuesto CB (244 mg, 1,38 mmol) y 2-cloro-6-metoxi-3-nitropiridina (200 mg, 1,06 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar la 6-metoxi-3-nitro-2-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]piridina (320 mg, rendimiento: 92%).

ESIMS m/z: 330 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 3,92 (s, 3H), 6,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,61 (q, J = 5,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 5,0, 7,9 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,68 (dd, J = 1,7, 5,0 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

- 40 Etapa 2

- 45 Se disolvió 6-metoxi-3-nitro-2-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)-etoxi]piridina (243 mg, 0,738 mmol) en acético ácido (3,6 ml) y agua (3,6 ml). A esta se añadió hierro reducido (124 mg, 2,21 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,7 h. Después se añadieron agua y salmuera a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con disolución saturada de bicarbonato sódico y salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 30/1) para dar el compuesto HA (89,6 mg, rendimiento: 41%).

- 50 ESIMS m/z: 300 (M + H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 3,60 (s ancho, 2H), 3,70 (s, 3H), 6,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,48 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 4,9, 7,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 10-2

2-cloro-3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-pirido[3,2-b]pirazina (compuesto HB)

Etapa 1

- 5 Se añadieron triflato de iterbio(III) [Yb(OTf)₃] (853 mg, 1,38 mmol) y malonato de dietilo (7,5 ml, 55,0 mmol) a piridina-2,3-diamina (3,00 g, 27,5 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó a presión reducida. Así, se obtuvo la pirido[3,2-b]pirazina-2,3(1H, 4H)-diona (3,58 g, rendimiento: 80%).

Etapa 2

- 10 Se añadió oxocloruro de fósforo (5,7 ml, 61 mmol) a pirido[3,2-b]pirazina-2,3(1H,4H)-diona (2,00 g, 12,3 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 2 h. Después de añadir la mezcla de reacción a agua helada, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y así se obtuvo la 2,3-dicloropirido[3,2-b]pirazina (1,90 g, rendimiento: 77%).

Etapa 3

- 15 De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (60,0 mg, 1,50 mmol), tetrahidrofurano (4,5 ml), el compuesto CB (146 mg, 0,825 mmol) y 2,3-dicloropirido[3,2-b]pirazina (150 mg, 0,750 mmol), la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 15/1) para dar el compuesto HB (130 mg, rendimiento: 51%).
- 20 ESIMS m/z: 343, 341 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 7,04 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 4,8, 8,1 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 4,6, 8,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 8,69 (dd, J = 1,7, 5,0 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,03 (dd, J = 2,0, 4,3 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 10-3

2,3-dicloro-6,7-dimetilquinoxalina (compuesto HC)

Etapa 1

- 25 Se añadieron oxalato de dietilo (4,0 ml, 29 mmol) y trifluorometanosulfonato de iterbio (226 mg, 0,37 mmol) a 4,5-dimetil-1,2-fenilendiamina (1,0 g, 7,3 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, el precipitado se lavó con etanol. Así, se obtuvo la 6,7-dimetilquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona (1,2 g, rendimiento: 87%).

- 30 ESIMS m/z: 191 (M + H)⁺.

Etapa 2

- 35 Se añadió oxocloruro de fósforo (2,9 ml, 31 mmol) a la 6,7-dimetilquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona (1,2 g, 6,2 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo de referencia 10-3 y la mezcla se agitó a 110°C durante 3 h. Después de añadir la mezcla de reacción a agua helada, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 33/1) para dar el compuesto HC (840 mg, rendimiento: 76%).

ESIMS m/z: 228 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,49 (s, 6H), 7,77 (s, 2H).

Ejemplo de referencia 10-4

- 40 2,3-diclorobenzo[g]quinoxalina (compuesto HD)

Etapa 1

- 45 De acuerdo con la etapa 1 del ejemplo de referencia 10-3, se añadieron oxalato de dietilo (3,4 ml, 25 mmol) y trifluorometanosulfonato de iterbio (196 mg, 0,32 mmol) a naftaleno-2,3-diamina (1,0 g, 6,3 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, el precipitado se lavó con etanol. Así, se obtuvo la benzo[g]quinoxalina-2,3(1H,4H)-diona (1,4 g, rendimiento: 99%).

ESIMS m/z: 213 (M + H)

Etapa 2

De acuerdo con la etapa 2 del ejemplo de referencia 10-3, se añadió oxiclورو de fósforo (3,0 ml, 32 mmol) a benzo[g]quinoxalina-2,3(1H,4H)-diona (1,3 g, 6,3 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo de referencia 10-4 y la mezcla se agitó a 110°C durante 3 h. Después de añadir la mezcla de reacción a agua helada, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 33/1) para dar la 2,3-diclorobenzo[g]quinoxalina (compuesto HD) (920 mg, rendimiento: 59%).

ESIMS m/z: 250 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 7,73 (dd, J = 3,3, 6,6 Hz, 2H), 8,28 (dd, J = 3,3, 6,6 Hz, 2H), 8,76 (s, 2H).

Ejemplo de referencia 10-5

2,3-dicloro-5-metilquinoxalina (compuesto HE)

Etapa 1

De acuerdo con la etapa 1 del ejemplo de referencia 10-3, se añadieron oxalato de dietilo (4,5 ml, 33 mmol) y trifluorometanosulfonato de iterbio (254 mg, 0,41 mmol) a 2,3-diaminotolueno (1,0 g, 8,2 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, el precipitado se lavó con etanol. Así, se obtuvo la 5-metilquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona (1,1 g, rendimiento: 78%).

ESIMS m/z: 177 (M + H)⁺.

Etapa 2

De acuerdo con la etapa 2 del ejemplo de referencia 10-3, se añadió oxiclورو de fósforo (3,0 ml, 32 mmol) a la 5-metilquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona (1,1 g, 6,4 mmol) obtenida en la etapa 1 del ejemplo de referencia 10-5 y la mezcla se agitó a 110°C durante 5 h. Después de añadir la mezcla de reacción a agua helada, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 33/1) para dar el compuesto HE (830 mg, rendimiento: 61%).

ESIMS m/z: 214 (M + H)⁺; RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 2,76 (s, 3H), 7,60-7,76 (m, 2H), 7,82-7,92 (m, 1H)

Ejemplo de referencia 10-6

2-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinolin-3-amina (compuesto HF)

Etapa 1

Se disolvió 2-aminobenzaldehído (1,75 g, 14,5 mmol) en xileno (87,5 ml). A este se añadieron 2-nitroacetato de etilo (6,43 ml, 58,0 mmol) y piperidina (1,58 ml, 16,0 mmol) y la mezcla se agitó con calor a 150°C durante 1,5 h y sucesivamente se agitó con enfriamiento en un baño de hielo durante 0,5 h. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida. Así, se obtuvo la 3-nitroquinolin-2(1H)-ona (1,40 g, rendimiento: 51%).

ESIMS m/z: 191 (M + H)⁺.

Etapa 2

Se disolvió la 3-nitroquinolin-2(1H)-ona (1,40 g, 7,36 mmol) obtenida en la etapa 1 en oxiclورو de fósforo (3,50 ml, 36,8 mmol) y la mezcla se agitó con calor a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en un baño de hielo y así se detuvo la reacción. Después, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = de 1/0 a 50/1) para dar la 2-cloro-3-nitroquinolina (1,46 g, rendimiento: 95%).

ESIMS m/z: 209 (M + H)⁺.

Etapa 3

De acuerdo con el ejemplo 90, usando hidruro sódico al 60% (en aceite) (115 mg, 2,88 mmol), tetrahidrofurano (12,0 ml), el compuesto CB (306 mg, 1,73 mmol) y 2-cloro-3-nitroquinolina (300 mg, 1,44 mmol) obtenida en la etapa 2, la mezcla se agitó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se detuvo por adición de agua, y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 1/1) para dar la 3-nitro-2-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-

il)etoxi]quinolina (375 mg, rendimiento: 75%).

ESIMS m/z: 350 (M + H)⁺.

Etapa 4

5 La 3-nitro-2-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]-quinolina (253 mg, 0,720 mmol) obtenida en la etapa 3 se disolvió en etanol (12,7 ml). A esta se añadió cloruro de estaño dihidrato (817 mg, 3,62 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 1 h. Por adición de una disolución acuosa de bicarbonato sódico para neutralizar la mezcla de reacción, se detuvo la reacción. Después, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = de 1/0 a 3/1) para dar el compuesto

10 HF (182 mg, rendimiento: 79%).

ESIMS m/z: 320 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 10-7

2,3-dicloropirido[3,4-b]pirazina (compuesto HG)

Etapa 1

15 Se disolvieron piridina-3,4-diamina (2,00 g, 18,3 mmol) y ácido oxálico (1,96 g, 20,2 mmol) en una disolución acuosa de ácido clorhídrico (2,00 M, 20,0 ml) y la mezcla se agitó con calor a 100°C durante 24 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida. Así, se obtuvo la pirido[3,4-b]pirazina-2,3(1H,4H)-diona (3,20 g, 74%).

ESIMS m/z: 237 (M + H)⁺.

20 Etapa 2

La pirido[3,4-b]pirazina-2,3(1H,4H)-diona (3,00 g, 18,4 mmol) obtenida en la etapa 1 se disolvió en oxiclورو de fósforo (8,50 ml, 91,9 mmol) y la mezcla se agitó con calor a 110°C durante 24 h. Por adición de una disolución acuosa de bicarbonato sódico para neutralizar la mezcla de reacción, la reacción se detuvo. Después, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo, seguido de lavado con salmuera y secado sobre sulfato magnésico anhidro.

25 El disolvente se separó por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/ metanol = de 1/0 a 33/1). Después, se llevó a cabo la purificación por suspensión usando éter diisopropílico, para dar el compuesto HG (1,03 g, 29%).

ESIMS m/z: 201 (M + H)⁺.

Ejemplo de formulación 1

30 Se preparan comprimidos que tienen la siguiente composición de la forma habitual. Se mezclan el compuesto 10 (40 g), 286,8 g de lactosa y 60 g de almidón de patata, y a esta mezcla se añaden 120 g de una disolución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 10%. Esta mezcla se amasa, se granula, se seca y se granula fino de la forma habitual para preparar gránulos para la formación de comprimidos. Se mezclan 1,2 g de estearato magnésico con los gránulos, y se lleva a cabo la formación de comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos (tipo RT-15,

35 fabricado por Kikusui) que tiene una mano de mortero de 8 mm de diámetro para dar comprimidos (que contienen 20 mg del principio activo por comprimido).

40	Fórmula	Compuesto 10	20 mg
		Lactosa	143,4 mg
		Almidón de patata	30 mg
		Hidroxipropilcelulosa	6 mg
		Estearato magnésico	0,6 mg
			200 mg

Ejemplo de formulación 2

45 Se preparan inyecciones que tienen la siguiente composición de la forma habitual. Se mezclan el compuesto 10 (1 g) y D-manitol (5 g) con agua destilada para inyección. Mediante la adición de ácido clorhídrico y una disolución acuosa de hidróxido sódico, el pH se ajusta a 6, y después se completa el volumen total hasta 1,00 ml con agua destilada para inyección. Se envasan de forma aséptica 2 ml de la mezcla en viales de vidrio, y así se obtienen inyecciones (que contienen 2 mg del principio activo por vial).

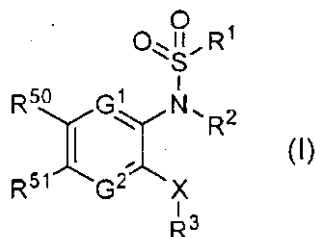
5	Fórmula	Compuesto 10	2 mg
		D-manitol	10 mg
		Ácido clorhídrico	c.s.
		Disolución acuosa de hidróxido sódico	c.s.
		Agua destilada para inyección	c.s.
			2,00 ml

Aplicabilidad industrial

10 La presente invención proporciona un inhibidor de la producción de quinurenina, un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que tiene un efecto inhibidor en la producción de quinurenina, y similares.

REIVINDICACIONES

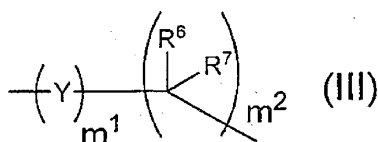
1.- Un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno representado por la fórmula (I):



5 {en donde R^{50} y R^{51} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alcoxi C_{1-10} opcionalmente sustituido o halógeno, o R^{50} y R^{51} se combinan junto con los dos átomos de carbono adyacentes respectivos para formar el anillo A seleccionado de un anillo de benceno, un anillo de naftaleno y un anillo de piridina (en donde el anillo A puede tener un sustituyente o sustituyentes, el número de los cuales es de 1 al número sustituible, y el o los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y cada uno es halógeno, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido o alcoxi C_{1-10} opcionalmente sustituido),

10 G^1 y G^2 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de nitrógeno o CH, con la condición de que G^1 y G^2 no representen CH al mismo tiempo,

X representa la formula (III):



en donde m^1 y m^2 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un número entero 0 ó 1,

15 Y representa un átomo de oxígeno, $-S(O)m^3-$ (en donde m^3 representa un número entero de 0 a 2) o $-NR^8-$ (en donde R^8 representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido), y

20 R^6 y R^7 pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, alcanoilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, alcoxi(C_{1-10})carbonilo opcionalmente sustituido o $-CONR^{12}R^{13}$ (en donde R^{12} y R^{13} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, o R^{12} y R^{13} se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido),

25 R^1 representa alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alquenoilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, alquinoilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o $-NR^{24}R^{25}$ (en donde R^{24} y R^{25} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alquenoilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, alquinoilo C_{2-10} opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido),

30 R^2 representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, o R^1 y R^2 se combinan junto con el átomo de azufre y el átomo de nitrógeno adyacentes para formar un grupo heterocíclico que contiene azufre y que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, y R^3 representa alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, alcanoilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, alcoxi(C_{1-10})carbonilo opcionalmente sustituido o $-CONR^{28}R^{29}$ (en donde R^{28} y R^{29} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, o R^{28} y R^{29} se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido)},

35 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar para prevenir o tratar el cáncer (tumor), enfermedades inmunitarias, enfermedades neurodegenerativas o infecciones.

40 2. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar para prevenir o tratar el cáncer (tumor), enfermedades inmunitarias, enfermedades neurodegenerativas o infecciones según la reivindicación 1, en donde G^1 y G^2 son átomos de nitrógeno.

3. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar para prevenir o tratar el cáncer (tumor), enfermedades inmunitarias, enfermedades neurodegenerativas o

infecciones según la reivindicación 1, en donde R^2 es un átomo de hidrógeno.

4. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar para prevenir o tratar el cáncer (tumor), enfermedades inmunitarias, enfermedades neurodegenerativas o infecciones según la reivindicación 1, en donde m^1 y m^2 son 1 e Y es un átomo de oxígeno.

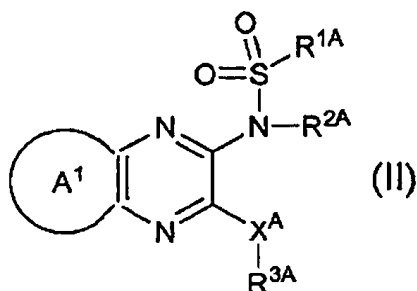
5. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar para prevenir o tratar el cáncer (tumor), enfermedades inmunitarias, enfermedades neurodegenerativas o infecciones según la reivindicación 1, en donde cualquiera de R^6 o R^7 es un átomo de hidrógeno.

6. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar para prevenir o tratar el cáncer (tumor), enfermedades inmunitarias, enfermedades neurodegenerativas o infecciones según la reivindicación 1, en donde R^6 es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido.

7. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar para prevenir o tratar el cáncer (tumor), enfermedades inmunitarias, enfermedades neurodegenerativas o infecciones según la reivindicación 1, en donde R^1 es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-10} opcionalmente sustituido, alquino C_{2-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

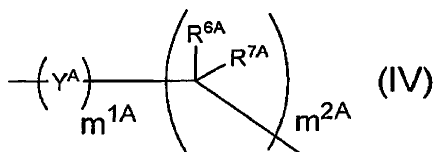
8. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar para prevenir o tratar el cáncer (tumor), enfermedades inmunitarias, enfermedades neurodegenerativas o infecciones según la reivindicación 1, en donde R^3 es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

9. Un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno representado por la fórmula (II):



(en donde el anillo A^1 representa un anillo de benceno, un anillo de naftaleno o un anillo de piridina (en donde el anillo A^1 puede tener un sustituyente o sustituyentes, el número de los cuales es de 1 al número sustituible, y el o los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y cada uno es halógeno, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido o alcoxi C_{1-10} opcionalmente sustituido),

X^A representa la fórmula (IV):



[en donde m^{1A} y m^{2A} representan un número entero 0 ó 1,

Y^A representa un átomo de oxígeno, y

R^{6A} y R^{7A} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, alcanoilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, alcoxi(C_{1-10})carbonilo opcionalmente sustituido o $-CONR^{12A}R^{13A}$ (en donde R^{12A} y R^{13A} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, o R^{12A} y R^{13A} se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido)],

R^{1A} representa alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-10} opcionalmente sustituido, alquino C_{2-10} opcionalmente sustituido, o $-NR^{24AA}R^{25AA}$ (en donde R^{24AA} y R^{25AA} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-10} opcionalmente sustituido o alquino C_{2-10} opcionalmente sustituido),

R^{2A} representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, o R^{1A} y R^{2A} se combinan junto con el átomo de azufre y el átomo de nitrógeno adyacentes para formar un grupo heterocíclico que contiene azufre y que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, y

R^{3A} representa alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, alcanilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, alcoxi(C_{1-10})carbonilo opcionalmente sustituido o $-\text{CONR}^{28A}\text{R}^{29A}$ (en donde R^{28A} y R^{29A} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, o R^{28A} y R^{29A} se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido)),

10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 9, en donde el anillo A^1 es un anillo de benceno o un anillo de piridina.

11. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 9, en donde m^{2A} es 1.

15 12. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 11, en donde R^{7A} es un átomo de hidrógeno.

20 13. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 12, en donde R^{6A} es halógeno, ciano, carboxi, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, alcanilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, alcoxi(C_{1-10})carbonilo opcionalmente sustituido o $-\text{CONR}^{12A}\text{R}^{13A}$ (en donde R^{12A} y R^{13A} tienen los mismos significados definidos antes, respectivamente).

14. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 12, en donde R^{6A} es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

25 15. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 12, en donde R^{6A} es alquilo C_{1-10} sustituido con flúor.

16. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 12, en donde R^{6A} es trifluorometilo.

30 17. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 9 y de 12 a 16, en donde R^{3A} es alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido.

35 18. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 9 y de 12 a 16, en donde R^{3A} es cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, alcanilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, alcoxi(C_{1-10})carbonilo opcionalmente sustituido o $-\text{CONR}^{28A}\text{R}^{29A}$ (en donde R^{28A} y R^{29A} tienen los mismos significados definidos antes, respectivamente).

19. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 9 y de 12 a 16, en donde R^{3A} es arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

40 20. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 9 y de 12 a 16, en donde R^{2A} es un átomo de hidrógeno.

21. Una composición farmacéutica que comprende como principio activo el compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 9 y de 12 a 16.

45 22. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 9 y de 12 a 16, para usar en la inhibición de la producción de quinurenina.

23. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 9 y de 12 a 16, para usar para prevenir o tratar el cáncer (tumor) enfermedades inmunitarias, enfermedades neurodegenerativas o infecciones.

50 24. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 9 y de 12 a 16, para usar para prevenir o tratar el cáncer.