

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 226**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2010 E 10814524 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2473504**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos para la inhibición de PASK**

30 Prioridad:

03.09.2009 US 239744 P

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

20.04.2015

73 Titular/es:

**BIOENERGENIX (100.0%)
1700 Owens Street Suite 515
San Francisco, CA 94158, US**

72 Inventor/es:

**MCCALL, JOHN M.;
MCKEARN, JOHN;
ROMERO, DONNAL L. y
CLARE, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 534 226 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos para la inhibición de PASK

En la presente memoria se describen nuevos compuestos y composiciones heterocíclicas y su aplicación como medicamentos para el tratamiento de enfermedades. Se describen además métodos de inhibición de la actividad de
 5 PAS cinasa (PASK) en un ser humano o animal para el tratamiento de enfermedades tales como la diabetes mellitus.

La regulación del metabolismo del glucógeno es crítica para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa y la energía en los mamíferos. El glucógeno, un polímero grande ramificado de la glucosa, actúa como reserva de carbono y energía en una variedad de organismos. En los mamíferos, las reservas más importantes se encuentran
 10 en el hígado y el músculo esquelético (1). El glucógeno del hígado se necesita para amortiguar eficazmente las concentraciones de glucosa en sangre durante el ayuno, mientras que el glucógeno muscular principalmente se utiliza localmente como combustible para la contracción muscular (2). La desregulación del metabolismo del glucógeno ha estado implicada en el desarrollo de muchas enfermedades, incluida la diabetes mellitus tipo 2 (3, 4).

La síntesis de glucógeno se controla principalmente mediante la regulación de la enzima glucógeno sintasa (GYS, diversas isoformas), que cataliza la síntesis de glucógeno en grandes cantidades (5, 6, 7). La isoforma muscular de la glucógeno sintasa (GYS1) se inactiva por fosforilación reversible que se produce en nueve sitios diferentes dentro de la enzima (8, 9, 10). En la forma mejor caracterizada de glucógeno sintasa, los sitios de fosforilación se agrupan en los extremos N y C (14). La glucógeno sintasa cinasa-3 (GSK-3), una cinasa dependiente de la insulina que durante mucho tiempo ha estado implicada en la fosforilación paso a paso de cuatro sitios clave en el extremo C de la glucógeno sintasa incluido Ser-640 (uno de los puntos de fosforilación reguladores endógenos más importantes en glucógeno sintasa de mamífero (15, 32) y Ser-644 (10, 11-13, 24, 25). GSK-3, sin embargo, no es la única cinasa que fosforila sitios reguladores del terminal C; también existen mecanismos independientes de GSK-3 ya que las sustituciones de serina por alanina en la fosforilación mediada por GSK-3 de los bloques Ser-7 y Ser-10 de los sitios reguladores importantes Ser-640 y Ser-644 y la fosforilación en estos sitios se sigue produciendo. PASK (purine-analog sensitive kinase, PAS kinase) es una serina/treonina cinasa que contiene el dominio PAS y los experimentos genéticos en levadura *S. cerevisiae* han implicado a PASK como regulador fisiológico de la glucógeno sintasa y la acumulación de glucógeno (16, 17). Al igual que con todo el sistema de regulación de la glucógeno sintasa, PASK se ha conservado mucho desde la levadura al hombre. PASK humano (hPASK) fosforila la glucógeno sintasa principalmente en Ser-640, produciendo la inactivación casi completa. Es interesante observar que el sitio exacto de la fosforilación dependiente de PASK es similar pero no idéntico en la levadura y la glucógeno sintasa de mamífero (18, 19); PASK de levadura fosforila la glucógeno sintasa en el punto análogo a Ser-644, cuatro restos del terminal C (18). Parece que la región media de hPASK (restos 444-955) es necesaria para la fosforilación eficiente de la glucógeno sintasa *in vitro* y para la interacción con la glucógeno sintasa en las células: un mutante de hPASK (Δ 955) que carece del terminal N no catalítico fue incapaz de fosforilar eficazmente la glucógeno sintasa. Puesto que esta
 35 región no es necesaria para la fosforilación de sustratos genéricos, no fisiológicos, tales como las histonas y péptidos sintéticos, se ha propuesto que la región media de hPASK es esencial para la focalización del sustrato. Una región del sustrato similar se ha descubierto en muchas proteína-cinasas (26-29). A diferencia de GSK-3, la actividad de hPASK ha demostrado ser independiente de la insulina y probablemente regulada por la misma en lugar de por una señal metabólica más directa (23).

Filtros genéticos y proteómicos que utilizan PASK de levadura identificaron una serie de sustratos e implicaron esta cinasa en la regulación del metabolismo de los carbohidratos y la traducción (18). Previamente se ha demostrado que PASK de levadura fosforila la glucógeno sintasa *in vitro* y que cepas que carecen de los genes PASK (*pSK1* y *PSK2*) tenían elevada actividad de glucógeno sintasa y una acumulación de glucógeno de aproximadamente 5 a 10 veces en relación con las cepas naturales, de acuerdo con la capacidad disminuida para fosforilar la glucógeno-sintasa *in vivo* (18). Debido a que la síntesis y la traducción de glucógeno son dos procesos estrechamente regulados en respuesta a la disponibilidad de nutrientes y debido a que los dominios PAS están involucrados con frecuencia en la detección metabólica, se ha propuesto una función para PASK en la respuesta celular al estado metabólico. De hecho, se ha demostrado recientemente que PASK de mamíferos desempeña una función en la respuesta celular a los nutrientes. La actividad catalítica de PASK en las células β de los islotes pancreáticos se incrementa rápidamente en respuesta a la adición de glucosa y PASK se necesita para la expresión sensible a la glucosa de algunos genes de células β , incluida la preproinsulina (23).

La actividad catalítica de PASK no es sensible a la glucosa sola, sin embargo. La interacción entre la región media de hPASK y la glucógeno sintasa está regulada por al menos dos factores. En primer lugar, el dominio PAS de PAS cinasa desempeña una función negativa en la regulación de esta interacción. Si el dominio PAS se suprime o se interrumpe, hPASK se asocia de manera más estable con la glucógeno sintasa. La función de dominio PAS está controlada normalmente por el estado metabólico de la célula huésped, como se ha sugerido para el dominio PAS de PASK (23). Esta observación plantea la intrigante posibilidad de que la interacción hPASK-glucógeno sintasa está regulada por el estado metabólico de la célula, permitiendo de ese modo una capa adicional de la regulación

metabólica de la síntesis de glucógeno. En segundo lugar, el glucógeno regula negativamente la interacción hPASK-glucógeno sintasa, que en un principio parecería contradictorio ya que el glucógeno estimularía de este modo su propia síntesis continua. Es posible, sin embargo, que exista este mecanismo para coordinar espacialmente la síntesis de glucógeno. Cada vez es más evidente que el glucógeno se sintetiza en las células en un modelo espacial muy organizado (30). Tal vez una función de hPASK es mantener la glucógeno sintasa libre, deslocalizada en una forma fosforilada, inactiva hasta que se localiza adecuadamente a una partícula de glucógeno existente, adecuadamente organizada. Estos datos sugieren fuertemente que la región media de hPASK desempeña una función importante en la focalización de actividad catalítica de hPASK a sustratos específicos dentro de la célula.

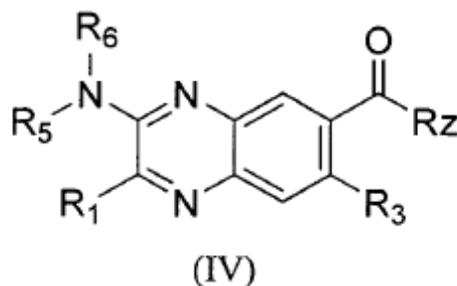
Dado que hPASK se ha implicado recientemente en la detección de glucosa y la transcripción sensible glucosa, parece probable que la señalización de la glucosa por medio de hPASK afecta el metabolismo del glucógeno *in vivo*. Está bien demostrado que la alteración en el metabolismo del glucógeno es una de las señas de identidad tanto de la diabetes tipo 1 y del tipo 2 (20) como de las afecciones relacionadas (21), incluida una panoplia de afecciones cardiovasculares potencialmente mortales (22). Utilizando ratones PASK1, se ha demostrado además que PASK es de hecho necesaria para la secreción normal de insulina por las células β pancreáticas y que la supresión de PASK produce resistencia casi completa a los fenotipos causados por un régimen alimenticio con alto contenido en grasas, incluidos la obesidad, resistencia a la insulina y la acumulación hepática de grasa. Por lo tanto, la inhibición de PASK comprendería un sistema para el control metabólico de la utilización y el almacenamiento de la glucosa en células de mamífero y ofrecería un nuevo método para tratar enfermedades metabólicas incluidas pero no limitadas a la diabetes y sus complicaciones, el síndrome metabólico, resistencia a la insulina y varias afecciones cardiovasculares.

Las señas de identidad del cáncer, crecimiento excesivo e hiperproliferación celular, requieren la síntesis rápida de todos los materiales celulares, incluidos las proteínas y los lípidos. Ambos procesos sintéticos son controlados, en cierta medida, por PASK. Como resultado de estas observaciones, es posible que la inhibición de PASK podría ser una estrategia terapéutica viable para muchos tipos de cáncer. Al impedir la rápida síntesis de proteínas y lípidos, un inhibidor de este tipo debería evitar el crecimiento rápido e incontrolado y la división de las células que caracteriza a muchos tipos de cáncer.

El documento WO2005/051308 describe métodos de tratamiento de enfermedades por focalización de múltiples cinasas. Se han descubierto nuevos compuestos y composiciones farmacéuticas, algunos de los cuales se ha encontrado que inhiben a PASK, junto con métodos de síntesis y utilización de los compuestos incluidos métodos para el tratamiento de enfermedades en las que PASK interviene como mediador en un paciente al administrar los compuestos.

Algunos compuestos descritos en la presente memoria pueden poseer actividad moduladora de PASK útil y pueden utilizarse en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección en la que PASK desempeña una función activa. Así, en un amplio aspecto, algunas realizaciones también proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos descritos en la presente memoria junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, así como métodos para fabricar y utilizar los compuestos y composiciones. Algunas realizaciones describen métodos para modular PASK. Otras realizaciones describen métodos para el tratamiento de un trastorno en el que interviene PASK como mediador en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición según la presente invención. También se proporciona el uso de algunos compuestos descritos en la presente memoria para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección que se mejora por la inhibición de PASK.

En algunas realizaciones de la presente invención, un compuesto tiene la fórmula estructural IV:



45 o una de sus sales o ésteres, en donde:

R_z se selecciona de entre OH, NR₈, R₉, NR₈OR₉;

R₁ se selecciona de entre arilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo, heterarilalquilo, CN, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, NHSO₂R₁₂, NHSO₂NHR₁₂, NHCOR₁₂, NHCONHR₁₂, CONHR₁₂, CONR_{12a}R_{12b}, hidroxilo, SO₂R₁₂, SO₂NHR₁₂, CF₃ y OCF₃;

R₃ se selecciona de entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₅ y alcoxi C₁-C₅, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₇, heterocicloalquilo C₁-C₇, alqueno C₁-C₆, alquino C₁-C₆, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo, o tomados en conjunto, R₅ y R₆ pueden formar un heterocicloalquilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

R₁₂, R_{12a} y R_{12b} se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, aralquilo, CF₃ y heteroaralquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones se proporcionan compuestos de Fórmula IV en donde

R₁ es fenilo y tiene uno o más sustituyentes seleccionados de entre hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, CN, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, NHSO₂R₁₂, NHSO₂NHR₁₂, NHCOR₁₂, NHCONHR₁₂, CONHR₁₂, CONR_{12a}R_{12b}, hidroxilo y OCF₃; y

R₁₂, R_{12a} y R_{12b} se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones se proporcionan compuestos de Fórmula IV en donde R₅ y R₆ son independientemente alquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones se proporcionan compuestos de Fórmula IV en donde R₃ es hidrógeno.

En algunas realizaciones R₅ y R₆ son independientemente alquilo C₁-C₆.

Además se proporciona un compuesto de fórmula IV para su utilización en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección que se mejora por la inhibición de PASK.

Además se proporciona un compuesto según la reivindicación 9 para su uso en la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección que se mejora por la inhibición de PASK.

Además se proporciona un compuesto seleccionado de entre

ácido 2-fenil-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico,

ácido 2-fenil-3-(4-(piridinil-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico,

ácido 3-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,

ácido 3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,

ácido 2-fenil-3-(piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico,

ácido 2-fenil-3-(4-fenilpiperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico,

ácido 2-fenil-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico,

ácido 3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,

ácido 3-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,

ácido 3-(4-(3-clorofenil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,

ácido 3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,

- ácido 2-fenil-3-(piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 2-fenil-3-(4-fenilpiperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 3-(azepan-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 3-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 5 ácido 3-morfolino-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 3-(isopropilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 2-fenil-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 2-fenil-3-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico,
 10 ácido 2-fenil-3-(4-(quinolin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 2-fenil-3-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 3-(4-(N-metilmetan-3-ilsulfonamido)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 3-(4-(N-metilacetamido)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 15 ácido 3-(4-(metil(fenil)amino)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 3-(dietilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 3-(N-metilmetan-5-ilsulfonamido)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 3-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 20 ácido 3-(fenetilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 3-(metil(fenil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 3-(ciclohexilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 3-(2-metilpiperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 25 ácido 3-(ciclopropil(metil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 3-(*sec*-butil(metil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 ácido (R)-3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 ácido (S)-3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 30 ácido (R)-3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 ácido (R)-3-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 ácido (S)-3-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 3-(3-metilmorfolino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 ácido (S)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
 35 ácido (S)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,

- ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 3-(isopropil (metil)amino)-2-(4-metoxifenil)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido (R)-3-(metil(1-feniletil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
ácido (S)-3-(metil(1-feniletil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
5 ácido (R)-3-(sec-butil(metil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
ácido 3-(1H-indol-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
ácido 2-(3,4-difluorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 2-(4-clorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido (R)-2-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico,
10 ácido 3-(6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
ácido 3-(indolin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
ácido 3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazin-4-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(3-metoxifenil)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 2-(3-fluorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
15 ácido 2-(2-fluorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 3-(ciclopentil(metil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(4-metoxifenil)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido (S)-2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico,
2-(4-fluorofenil)-3-(piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de butilo,
20 ácido 3-(azepan-1-il)-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 2-(benzod[1,3]dioxol-5-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 3-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(3-metilpiperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico,
25 ácido 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 2-(1H-indol-5-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinoxalina-6-carboxílico,
30 ácido 2-(4-cianofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(piridin-4-il)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 2-(H-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 2-(benzofuran-2-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido (S)-2-(4-fluorofenil)-3-(2-metil-4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico,
35 ácido (S)-2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilpiperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico,

- ácido 3-(ciclopropil(metil)amino)-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido (R)-2-(4-fluorofenil)-3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido (S)-3-(2-metil-4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
ácido 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)quinoxalina-6-carboxílico,
5 ácido 3-(octahidroquinolin-(2H)-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(piridin-3-il)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 2-(furan-2-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(quinolin-3-il)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(4-morfolinofenil)quinoxalina-6-carboxílico,
10 ácido 3-(1,1-dioxidotiomorfolino)-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 3-(1,1-dioxidotiomorfolino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(3-oxopiperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(metil(piperidin-4-il)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
15 ácido 3-(ciclopentil(metil)amino)-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(5-metiltiofen-2-il)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(tiofen-2-il)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)quinoxalina 6-carboxílico,
ácido 2-(furan-2-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
20 ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(4-(N-metilacetamido)piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 3-(4-acetamidopiperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico,
ácido 2-fenil-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico,
25 ácido (S)-3-(sec-butil(metil)amino)-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 3-(sec-butil(metil)amino)-2-(furan-3-il)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 2-(1H-indazol-6-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
30 ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(isopropil(metil)amino)-quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)-1H-indol-2-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 2-(1H-indol-2-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)-5-metoxi-1H-indol-2-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
35 ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(5-metoxi-1H-indol-2-il)quinoxalina-6-carboxílico,

- ácido 2-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 2-(5-bromopiridin-3-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 2-(1H-indazol-5-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(3-(trifluorometil)pirazol-1H-4-il)quinoxalina-6-carboxílico,
 5 ácido 2-(6-(terc-butoxicarbonilamino)piridin-3-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 2-(5-fluoropiridin-2-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)quinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)quinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 2-(5-cianopiridin-2-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
 10 ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)quinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 2-(6-fluoropiridin-3-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
 ácido (S)-2-(benzofuran-2-il)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 2-(benzofuran-2-il)-3-(ciclopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
 ácido 2-(5-fluorobenzofuran-2-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico,
 15 ácido 2-(5-clorobenzofuran-2-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico y
 ácido 2-(benzofuran-2-il)-3-(sec-butil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico.

Además se proporcionan los compuestos anteriores para su utilización en un método de tratamiento de una enfermedad que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como los descritos anteriormente a un paciente en necesidad del mismo.

- 20 Además se proporcionan los compuestos anteriores para dicha utilización como la expuesta anteriormente en donde dicha enfermedad se selecciona de entre cáncer y una enfermedad metabólica.

Por no estar ligado por ninguna teoría o mecanismo, los compuestos descritos en la presente memoria pueden usarse para tratar o modular la enfermedad metabólica (incluidas pero no limitadas a, diabetes, trastorno metabólico, dislipidemia, enfermedad de hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, obesidad y resistencia a la insulina, así
 25 como para reducir los triglicéridos, colesterol y hemoglobina A1c) y cáncer.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra el cambio en el peso corporal a lo largo del tiempo para ratas tratadas con el vehículo, WAY y el compuesto de la invención durante los estudios *in vivo*.

Tal como se utiliza en la presente memoria, los términos a continuación tienen los significados indicados.

- 30 Cuando se describen intervalos de valores y se utiliza la notación "de n_1 ... a n_2 ", donde n_1 y n_2 son los números, entonces a menos que se especifique lo contrario, esta notación está pensado para que incluya los propios números y el intervalo entre ellos. Este intervalo puede ser completo o continuo entre los valores finales e incluyéndolos. A modo de ejemplo, el intervalo "de 2 a 6 átomos de carbono" está pensado para incluir dos, tres, cuatro, cinco, y seis carbonos, dado que los carbonos vienen en unidades enteras. Compárese, a modo de ejemplo, el intervalo "de 1 a 3
 35 μM (micromolar)", que está pensado para incluir 1 μM , 3 μM , y todo lo demás entre cualquier número de cifras significativas (p. ej., 1,255 μM , 2,1 μM , 2,9999 μM , etc.).

- El término "aproximadamente", como se emplea en la presente memoria, está destinado a calificar los valores numéricos que modifica, que indica un valor como variable dentro de un margen de error. Cuando se refiere sin margen particular de error, tal como una desviación típica a un valor medio dado en un gráfico o una tabla de datos,
 40 el término "aproximadamente" debe entenderse en el sentido de que el intervalo que abarcaría el valor mencionado y el intervalo que se incluiría redondeando por arriba o por abajo a esta cifra también, teniendo en cuenta las cifras significativas.

El término "acilo", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un carbonilo unido a un alqueno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo, o cualquier otro resto donde el átomo unido al carbonilo es carbono. Un grupo "acetilo" se refiere a un grupo $-C(O)CH_3$. Un grupo "alquilcarbonilo" o "alcanoílo" se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular original por un grupo carbonilo. Ejemplos de dichos grupos
5 comprenden metilcarbonilo y etilcarbonilo. Ejemplos de grupos acilo comprenden formilo, alcanoílo y aroílo.

El término "alqueno", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o cadena ramificada que tiene uno o más dobles enlaces y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, dicho alqueno comprenderá de 2 a 6 átomos de carbono. El término "alquenoileno" se refiere a un sistema de doble enlace carbono-carbono unido en dos o más posiciones, tales como
10 etenileno $[(-CH=CH-), (-C::C-)]$. Ejemplos de radicales alqueno adecuados comprenden etenilo, propenilo, 2-metilpropenilo, 1,4-butadienilo y similares. A menos que se especifique lo contrario, el término "alqueno" puede incluir grupos "alquenoileno".

El término "alcoxi", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical de éter de alquilo, en donde el término alquilo es como se define a continuación. Ejemplos de radicales de éter de alquilo
15 adecuados comprenden metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

El término "alquilo", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, dicho alquilo comprenderá de 1 a 10 átomos de carbono. En otras realizaciones, dicho alquilo comprenderá de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en la presente
20 memoria. Ejemplos de radicales alquilo comprenden metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo, octilo, nonilo y similares. El término "alquileno", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alifático saturado derivado de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, unido en dos o más posiciones, tal como metileno $(-CH_2-)$. A menos que se especifique de otra manera, el término "alquilo" puede incluir grupos "alquileno".

El término "alquilamino", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular original por un grupo amino. Grupos alquilamino adecuados pueden estar mono o dialquilados, formando grupos tales como, por ejemplo, N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-etilmetil-
25 amino y similares.

El término "alquilideno", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alqueno en el que un átomo de carbono del doble enlace carbono-carbono pertenece al resto al que está unido el grupo alqueno.
30

El término "alquiltio", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical tioéter de alquilo (R-S-) en donde el término alquilo es como se ha definido anteriormente y en donde el azufre puede estar oxidado una vez o dos. Ejemplos de radicales tioéter de alquilo adecuados comprenden metiltio, etiltio, n-propiltio,
35 isopropiltio, n-butiltio, iso-butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, metansulfonilo, etanosulfonilo y similares.

El término "alquinilo", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más triples enlaces y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, dicho alquinilo comprende de 2 a 6 átomos de carbono. En otras realizaciones, dicho alquinilo comprende de 2 a 4 átomos de carbono. El término "alquinileno" se refiere a un triple enlace carbono-
40 carbono unido en dos posiciones, tales como etinileno $(-C:::C-, -C\equiv C-)$. Ejemplos de radicales alquinilo comprenden etinilo, propinilo, hidroxipropinilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, pentin-1-ilo, 3-metilbutin-1-ilo, hexin-2-ilo y similares. A menos que se especifique de otra manera, el término "alquinilo" puede incluir grupos "alquinileno".

Los términos "amido" y "carbamoílo", como se emplean en la presente memoria, solo o en combinación, se refieren a un grupo amino como se describe a continuación unido al resto molecular original por un grupo carbonilo o viceversa. El término "C-amido" como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo $-C(=O)-NR_2$ con R como se define en la presente memoria. El término "N-amido" como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo $RC(=O)NH-$, con R como se define en la presente memoria. El término "acilamino" tal como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, abarca un grupo acilo unido al resto original por un grupo amino. Un ejemplo de un grupo "acilamino" es acetilamino
50 $(CH_3C(O)NH-)$.

El término "amino", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a $-NRR'$, en donde R y R' se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo, acilo, heteroalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y formar heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales pueden sustituirse opcionalmente. Además, R y R' pueden combinarse para formar heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

El término "arilo", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, significa un sistema carbocíclico aromático que contiene uno, dos o tres anillos en los que dichos sistemas de anillos policíclicos se fusionan. El término "arilo" abarca grupos aromáticos tales como fenilo, naftilo, antraceno y fenantrilo.

5 El término "arilalqueno" o "aralqueno", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular original por un grupo alqueno.

El término "arilalcoxi" o "aralcoxi", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular original por un grupo alcoxi.

El término "arilalquilo" o "aralquilo", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular original por un grupo alquilo.

10 El término "arilalquinilo" o "aralquinilo", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular original por un grupo alquinilo.

El término "arilalcanoilo" o "aralcanoilo" o "aroilo", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical acilo derivado de un ácido alcanocarboxílico sustituido con arilo tal como benzoilo, naftoilo, fenilacetilo, 3-fenilpropionilo (hidrocinaoilo), 4-fenilbutirilo, (2-naftil)acetilo, 4-clorohidrocinaoilo y similares.

15 El término ariloxi como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular original por un oxo.

Los términos "benzo" y "benz", como se emplean en la presente memoria, solo o en combinación, se refieren al radical divalente $C_6H_4=$ derivado del benceno. Los ejemplos comprenden benzotiofeno y bencimidazol.

20 El término "carbamato", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un éster del ácido carbámico (-NHCOO-) que puede estar unido al resto molecular original de ya sea del nitrógeno o del extremo ácido y que puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente memoria.

El término "O-carbamilo" como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo -OC(O)NRR', con R y R' tal como se define en la presente memoria.

25 El término "N-carbamilo" como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo ROC(O)NR'-, con R y R' tal como se define en la presente memoria.

El término "carbonilo", como se emplea en la presente memoria, cuando está solo comprende formilo [-C(O)H] y en combinación es un grupo -C(O)-.

30 El término "carboxilo" o "carboxi", como se emplea en la presente memoria, se refiere a -C(O)OH o al correspondiente anión "carboxilato", tal como se encuentra en una sal de ácido carboxílico. Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo RC(O)O-, donde R es como se ha definido en la presente memoria. Un grupo "C-carboxi" se refiere a un grupo -C(O)OR donde R es como se define en la presente memoria. El término "ciano", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -CN.

35 El término "cicloalquilo", o, alternativamente, "carbociclo", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente saturado en donde cada resto cíclico contiene eslabones del anillo de 3 a 12 átomos de carbono y que puede ser opcionalmente un sistema de anillo benzo condensado que está opcionalmente sustituido como se define en la presente memoria. En algunas realizaciones, dicho cicloalquilo comprenderá de 3 a 7 átomos de carbono. Ejemplos de dichos grupos cicloalquilo comprenden ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidronaftilo, indanilo, octahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, adamantilo y similares. "Bicíclico" y "tricíclico" como se emplean en la presente memoria están pensados para incluir ambos sistemas de anillo condensados, tales como decahidronaftaleno, octahidronaftaleno, así como el tipo multicíclico (multicéntrico) saturado o parcialmente insaturado. El último tipo de isómero se ejemplifica en general por, biciclo[1,1,1]pentano, alcanfor, adamantano y biciclo [3,2,1] octano.

45 El término "éster", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo carboxi que hace de puente entre dos restos unidos a átomos de carbono.

El término "éter", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo oxo que hace de puente entre dos restos unidos átomos de carbono.

El término "halo" o "halógeno", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "haloalcoxi", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular original por un átomo de oxígeno. El término "haloalquilo", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo que tiene el significado definido anteriormente en donde uno o más hidrógenos se reemplazan con un halógeno. Están específicamente abarcados
 5 los radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos halo o una combinación de diferentes radicales halo. Ejemplos de radicales haloalquilo comprenden fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y
 10 dicloropropilo. "Haloalquileo" se refiere a un grupo haloalquilo unido en dos o más posiciones. Los ejemplos comprenden fluorometileno (-CFH-), difluorometileno (-CF₂-), clorometileno (-CHCl-) y similares. El término "heteroalquilo", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo estable de cadena lineal o ramificada, o combinaciones de los mismos, totalmente saturado o que contiene de 1 a 3 grados de insaturación, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y
 15 el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido o cuaternizado. El/los heteroátomo(s) O, N y S se puede(n) colocar en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. Hasta dos heteroátomos pueden estar consecutivos, tal como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃.

El término "heteroarilo", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un anillo heteromonocíclico insaturado de 3 a 7 eslabones, o a un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, o tricíclico condensado en el que al menos uno de los anillos condensados es aromático, que contiene al menos un átomo seleccionado de entre O, S y N. En algunas realizaciones, dicho heteroarilo comprenderá de 5 a 7 átomos de carbono. El término también abarca grupos policíclicos condensados en donde los anillos heterocíclicos están condensados con anillos arilo, en donde los anillos heteroarilo están condensados con otros anillos de heteroarilo,
 25 en donde los anillos de heteroarilo están condensados con anillos heterocicloalquilo, o en donde los anillos de heteroarilo están condensados con anillos de cicloalquilo. Ejemplos de grupos heteroarilo comprenden pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, piranilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, benzopirano, benzoxazolilo,
 30 benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirano, tetrahydroquinolinilo, tetrazolopiridazinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirolopiridinilo y similares. Grupos heterocíclicos tricíclicos ejemplares comprenden carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, dibenzofuranilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

Los términos "heterocicloalquilo" e, indistintamente, "heterociclo", como se emplea en la presente memoria, solo o en
 35 combinación, se refieren cada uno a un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo, en donde cada uno de dichos heteroátomos pueden seleccionarse independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 4 heteroátomos como eslabones del anillo. En otras realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 2 heteroátomos como eslabones del anillo. En
 40 algunas realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 8 eslabones del anillo en cada anillo. En otras realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 7 eslabones del anillo en cada anillo. En otras realizaciones aún, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 5 a 6 eslabones del anillo en cada anillo.

"Heterocicloalquilo" y "heterociclo" están pensados para que comprendan sulfonas, sulfóxidos, N-óxidos de eslabones del anillo con nitrógeno terciario y sistemas de anillos carbocíclicos condensados y benzo
 45 condensados; además, ambos términos también comprenden sistemas en los que un anillo heterociclo está condensado con un grupo arilo, como se define en la presente memoria, o un grupo heterociclo adicional. Los ejemplos de grupos heterociclo comprenden aziridinilo, azetidínilo, 1,3-benzodioxolilo, dihydroisoindolilo, dihydroisoquinolinilo, dihydrocinolinilo, dihydrobenzodioxinilo, dihydro[1,3]oxazolo[4,5-b]piridinilo, benzotiazolilo, dihydroindolilo, dihidropiridinilo dihidroxivitamina, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, isoindolinilo, morfolinilo,
 50 piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 3,4-metilendioxifenilo y similares. Los grupos heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos menos que esté específicamente prohibido.

El término "hidrazinilo" como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a dos grupos amino unidos por un enlace simple, es decir, -N.N- y no incorporados en un anillo.

El término "hidroxi", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -OH.

55 El término "hidroxialquilo", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo hidroxi unido al resto molecular original por un grupo alquilo.

El término "imino," como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a =N-.

El término "iminohidroxil", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a =N(OH) y =N-O-.

5 La frase "en la cadena principal" se refiere a la cadena de átomos de carbono contigua o adyacente más larga partiendo del punto de unión de un grupo a los compuestos de una cualquiera de las fórmulas descritas en la presente memoria.

El término "isocianato" se refiere a un grupo -NCO.

El término "isotiocianato" se refiere a un grupo -NCS.

La frase "cadena lineal de átomos" se refiere a la cadena lineal más larga de átomos seleccionados independientemente entre carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre.

10 El término "inferior", como se emplea en la presente memoria, solo o en una combinación, donde no se define específicamente de otra manera, significa que contiene de 1 a 6 átomos de carbono inclusive. La expresión "arilo inferior", como se emplea en la presente memoria, sola o en combinación, significa fenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido según lo previsto.

15 La expresión "heteroarilo inferior", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, significa 1) heteroarilo monocíclico que comprende cinco o seis eslabones en el anillo, de los cuales entre uno y cuatro de dichos eslabones pueden ser heteroátomos seleccionados entre O, S y N, o 2) heteroarilo bicíclico, en donde cada uno de los anillos condensados comprende cinco o seis eslabones en el anillo, que comprende entre ellos uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre O, S y N.

20 La expresión "cicloalquilo inferior", como se emplea en la presente memoria, sola o en combinación, significa un cicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis eslabones en el anillo. Los cicloalquilos inferiores pueden ser insaturados. Ejemplos de cicloalquilo inferior comprenden ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

La expresión "heterocicloalquilo inferior", como se emplea en la presente memoria, sola o en combinación, significa un heterocicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis eslabones en el anillo, de los cuales entre uno y cuatro pueden ser heteroátomos seleccionados entre O, S y N.

25 Los ejemplos de heterocicloalquilo inferior comprenden pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo. Los heterocicloalquilos inferiores pueden ser insaturados.

30 La expresión "amino inferior", tal como se emplea en la presente memoria, sola o en combinación, se refiere a -NRR', en donde R y R' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo inferior y heteroalquilo inferior, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Además, el R y R' de un grupo amino inferior pueden combinarse para formar un heterocicloalquilo de cinco o seis eslabones, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

El término "mercaptilo" como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo RS-, donde R es como se ha definido en la presente memoria.

El término "nitro", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -NO₂.

35 Los términos "oxil" u "oxa", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -O-.

El término "oxo", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a =O.

El término "perhaloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi, donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno.

40 El término "perhaloalquilo" como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno.

Los términos "sulfonato", "ácido sulfónico," y "sulfónico," tal como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refieren al grupo -SO₃H y su anión como ácido sulfónico se utiliza en la formación de la sal.

El término "sulfanilo", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -S-.

El término "sulfinilo", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -S(O)-.

45 El término "sulfonilo", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -S(O)₂-.

El término "N-sulfonamido" se refiere a un grupo RS(=O)₂NR'-con R y R' como se define en la presente memoria.

El término "S-sulfonamido" se refiere a un grupo $-S(=O)_2NRR'$, con R y R' tal como se define en la presente memoria.

Los términos "tia" y "tio", como se emplean en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren a un grupo -S- o un éter en donde el oxígeno está sustituido con azufre. Los derivados oxidados del grupo tio, es decir, sulfinilo y sulfonilo, están incluidos en la definición de tia y tio.

El término "tiol", como se emplea en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo -SH.

El término "tiocarbonilo", como se emplea en la presente memoria, cuando está solo comprende tioformilo $-C(S)H$ y en combinación es un grupo $-C(S)-$.

El término "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $ROC(S)NR'$, con R y R' como se ha definido en la presente memoria.

El término "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $-OC(S)NRR'$, con R y R' tal como se ha definido en la presente memoria.

El término "tiocianato" se refiere a un grupo -CNS.

El término "trihalometoxi" se refiere a un grupo X_3CO- , donde X es un halógeno.

15 Cualquier definición en la presente memoria puede emplearse en combinación con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por acuerdo, el elemento posterior de cualquier definición es la que se une con el resto original. Por ejemplo, el grupo compuesto alquilamido representaría un grupo alquilo unido a la molécula original por un grupo amido y el término alcoialquilo representaría un grupo alcoxi unido a la molécula original por un grupo alquilo.

20 Cuando un grupo se define como "nulo", lo que se quiere decir es que dicho grupo está ausente. La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo precedente puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, los sustituyentes de un grupo "opcionalmente sustituido" pueden incluir, sin limitación, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre los siguientes grupos o un conjunto específico designado de grupos, solos o en combinación: alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanoilo inferior, heteroalquilo inferior, heterocicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, haloalquenilo inferior, haloalquinilo inferior, perhaloalquilo inferior, perhaloalcoxi, cicloalquilo inferior, fenilo, arilo, aralquilo, ariloxi, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, oxo, aciloxi inferior, carbonilo, carboxilo, alquilcarbonilo inferior, carboxiéster inferior, carboxamido inferior, ciano, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino inferior, arilamino, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, haloalquiltio inferior, perhaloalquiltio inferior, ariltio, sulfonato, ácido sulfónico, sililo trisustituido, N_3 , SH, SCH_3 , $C(O)CH_3$, CO_2CH_3 , CO_2H , piridinilo, tiofeno, furanilo, carbamato inferior y urea inferior. Dos sustituyentes pueden estar unidos entre sí para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico condensado de cinco, seis o siete eslabones que consta de cero a tres heteroátomos, por ejemplo formando metilendioxi o etilendioxi. Un grupo opcionalmente sustituido puede estar sin sustituir (p. ej., $-CH_2CH_3$), totalmente sustituido (p. ej., $-CF_2CF_3$), monosustituido (p. ej., $-CH_2CH_2F$) o sustituido a un nivel en cualquier lugar entre totalmente sustituido y monosustituido (p. ej., $-CH_2CF_3$). Cuando los sustituyentes se refieren sin calificación en cuanto a sustitución, tanto las formas sustituidas como las no sustituidas están comprendidas. Cuando un sustituyente se califica como "sustituido", la forma sustituida es específicamente deseada. Además, diferentes conjuntos de sustituyentes opcionales para un resto concreto pueden definirse según se necesite; en estos casos, la sustitución opcional será como se define, a menudo inmediatamente después de la frase "opcionalmente sustituido con".

40 El término R o el término R', que aparece por sí mismo y sin un número de designación, a menos que se defina de otra manera, se refiere a un resto seleccionado entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Dichos grupos R y R' debe entenderse que están opcionalmente sustituidos como se define en la presente memoria. Si un grupo R tiene un

número de designación o no, cada grupo R, incluidos R, R' y R^n donde $n = (1, 2, 3, \dots, n)$, cada sustituyente y cada término debe entenderse que son independientes entre sí desde el punto de vista de selección de un grupo. En caso de que cualquier variable, sustituyente, o término (p. ej., arilo, heterociclo, R, etc.) ocurra más de una vez en una fórmula o estructura genérica, su definición en cada aparición es independiente de la definición en cualquier otra aparición. Los expertos en la técnica reconocerán además que algunos grupos pueden estar unidos a una molécula original o pueden ocupar una posición en una cadena de elementos de cualquiera de los extremos como está escrito. Así, a modo de ejemplo solamente, un grupo asimétrico tal como $-C(O)N(R)-$ puede estar unido al resto original ya sea en el carbono o el nitrógeno.

Existen centros asimétricos en los compuestos descritos en la presente memoria. Estos centros se designan por los símbolos "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono

quiral. Debe entenderse que la invención abarca todas las formas estereoquímicas isómeras, como por ejemplo las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como isómeros d e isómeros l y sus mezclas de los mismos. Cada uno de los estereoisómeros de los compuestos se pueden preparar por síntesis a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros quirales o por preparación de mezclas de productos enantioméricos seguida de separación tal como la conversión a una mezcla de diastereómeros seguida de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de los enantiómeros en columnas cromatográficas quirales, o cualquier otro método adecuado conocido en la técnica. Los compuestos de partida de estereoquímica específica están disponibles en el mercado o pueden prepararse y resolverse mediante técnicas conocidas en la técnica. Además, los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir como isómeros geométricos. La presente invención comprende todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E) y zusammen (Z) así como las mezclas apropiadas de los mismos. Además, los compuestos pueden existir como tautómeros; todos los isómeros tautómeros son proporcionados por esta invención. Además, los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir en formas no solvatadas así como en solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas. El término "enlace" se refiere a un enlace covalente entre dos átomos, o dos restos cuando los átomos unidos por el enlace se considera que son parte de una subestructura mayor. Un enlace puede ser simple, doble, o triple a menos que se especifique lo contrario. Una línea discontinua entre dos átomos en un dibujo de una molécula indica que otro enlace puede estar presente o ausente en esa posición.

El término "enfermedad", como se emplea en la presente memoria se desea que sea generalmente sinónimo y se utiliza indistintamente con los términos "trastorno" y "afección" (como en la afección médica), en donde todos reflejan un estado anormal del cuerpo humano o animal o de una de sus partes que altera el funcionamiento normal, se manifiesta normalmente por signos y síntomas distintivos y hace que el ser humano o animal tenga una duración o calidad de vida reducida.

El término "politerapia" significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección o trastorno terapéutico descrito en la presente descripción. Dicha administración abarca la coadministración de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una sola cápsula que tiene una relación fija de principios activos o en múltiples cápsulas separadas para cada principio activo. Además, dicha administración también abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico de manera sucesiva. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de las afecciones o trastornos descritos en la presente memoria.

"Inhibidor de PASK" tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un compuesto que presenta un (CI_{50}/CE_{50}) con respecto a la actividad de PASK no superior a aproximadamente 100 μM y más en general no superior a aproximadamente 50 μM , medida en el ensayo de PASK descrito en general, a continuación. CI_{50} es la concentración de inhibidores que reduce la actividad de PASK a nivel de la mitad del máximo. Se han descubierto algunos compuestos descritos en la presente memoria que presentan inhibición frente a PASK.

La frase "terapéuticamente eficaz" está destinada a calificar la cantidad de ingredientes activos utilizados en el tratamiento de una enfermedad o trastorno. Esta cantidad conseguirá el objetivo de reducir o eliminar dicha enfermedad o trastorno.

La expresión "terapéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos (o sales, profármacos, tautómeros, formas iónicas bipolares, etc.) que son adecuados para su utilización en contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación ni respuesta alérgica, son proporcionados con una relación beneficio/riesgo razonable y son eficaces para el uso previsto.

Tal como se emplea en la presente memoria, la referencia a "tratamiento" de un paciente pretende incluir la profilaxis. El término "paciente" se refiere a todos los mamíferos, incluidos los seres humanos. Ejemplos de pacientes comprenden seres humanos, vacas, perros, gatos, cabras, ovejas, cerdos y conejos. Preferiblemente, el paciente es un ser humano.

El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se hace más activo *in vivo*. Algunos compuestos descritos en la presente memoria también pueden existir como profármacos, como se describe en la *Hydrolysis in Drug and Prodrugs Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard y Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Suiza 2003). Los profármacos de los compuestos descritos en la presente memoria son formas estructuralmente modificadas del compuesto que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar el compuesto. Además, los profármacos pueden convertirse en el compuesto por métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en un compuesto cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado. Los profármacos son a menudo útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto o fármaco de origen. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles por administración oral mientras que el fármaco original no. El profármaco también puede haber mejorado la solubilidad en composiciones

farmacéuticas sobre el fármaco de origen. Una amplia variedad de derivados de profármacos se conocen en la técnica, tales como los que se basan en la escisión hidrolítica o activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto que se administra en forma de éster ("profármaco"), pero luego se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa.

5 Ejemplos adicionales comprenden derivados de peptidilo de un compuesto.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir como sales terapéuticamente aceptables. La presente invención comprende compuestos enumerados anteriormente en forma de sales, como por ejemplo sales de adición de ácido. Las sales adecuadas comprenden las formadas con ácidos tanto orgánicos como inorgánicos. Dichas sales de adición de ácidos normalmente serán farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales no farmacéuticamente aceptables pueden ser de utilidad en la preparación y purificación del compuesto de la invención. Las sales de adición básicas también pueden formarse y ser farmacéuticamente aceptables. Para una exposición más completa de la preparación y selección de las sales, consúltese *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use* (Stahl, P. Heinrich Wiley VCHA, Zurich, Suiza, 2002).

15 La expresión "sal terapéuticamente aceptable", como se emplea en la presente memoria, representa sales o formas iónicas bipolares de los compuestos descritos en la presente memoria que son solubles o dispersables en agua o aceite y terapéuticamente aceptables como se ha definido en la presente memoria. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y purificación final de los compuestos o por separado haciendo reaccionar el compuesto apropiado en forma de la base libre con un ácido adecuado.

20 Si bien es posible que los compuestos de la presente invención se administren como producto químico en bruto, también es posible presentarlos como una formulación farmacéutica. Por consiguiente, en la presente memoria se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de algunos compuestos descritos en la presente memoria, o una o más de sus sales, ésteres, profármacos, amidas o solvatos farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más de sus excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente uno o otros ingredientes terapéuticos más. El/los vehículo(s) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible(s) con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos. La formulación apropiada depende de la vía de administración seleccionada. Cualquiera de las técnicas, portadores y excipientes bien conocidos pueden usarse como adecuados y como se entiende en la técnica; p. ej., en *Pharmaceutical Sciences* de Remington. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden prepararse de cualquier manera conocida en la técnica, p. ej., por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, 25 granulación, elaboración de grageas, molienda muy fina, emulsificación, encapsulación, oclusión o compresión.

Las formulaciones comprenden las adecuadas para administración oral, parenteral (como por ejemplo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular e intramedular), intraperitoneal, a través de la mucosa, transdérmica, rectal y tópica (incluidas la dérmica, bucal, sublingual e intraocular) aunque la vía más adecuada puede depender de, por ejemplo, la afección y el trastorno del destinatario. Las formulaciones pueden presentarse 35 convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

Normalmente, estos métodos comprenden la etapa de poner en asociación un compuesto de la presente invención o una de sus sales, ésteres, amidas, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables ("principio activo") con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo 40 uniforme e íntimamente en asociación el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada.

Las formulaciones de los compuestos descritos en la presente memoria adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada una una cantidad predeterminada del principio activo; en forma de polvo o gránulos; en forma de solución o suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida 45 de agua en aceite. El principio activo también puede presentarse en forma de inyección intravenosa rápida, electuario o pasta.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral comprenden comprimidos, cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos pueden prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en forma suelta tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con aglutinantes, diluyentes inertes, o lubricantes, agentes tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los 55 comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o ranurados y pueden formularse de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo de las mismas. Todas las formulaciones para administración

oral deben estar en dosis adecuadas para dicha administración. Las cápsulas duras pueden contener los principios activos mezclados con cargas tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o ponerse en suspensión en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, pueden usarse soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polividona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes o mezclas de disolventes orgánicos adecuados. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los recubrimientos de los comprimidos o de las grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

Los compuestos pueden formularse para administración parenteral por inyección, p. ej., por inyección intravenosa rápida o infusión continua. Las formulaciones para inyectables pueden presentarse en forma de dosis unitaria, p. ej., en ampollas o en recipientes de dosis múltiples, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas selladas y viales y pueden almacenarse en forma de polvo o en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua estéril sin pirógenos, inmediatamente antes del uso.

Soluciones y suspensiones inyectables improvisadas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.

Las formulaciones para administración parenteral comprenden (oleosas) soluciones inyectables acuosas y no acuosas estériles de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados comprenden aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones inyectables acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener además estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas.

Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos también se pueden formular como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas para chupar, pastillas, o geles formulados de manera convencional. Dichas composiciones pueden comprender el principio activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábica o tragacanto.

Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, p. ej., que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao, polietilenglicol, u otros glicéridos.

Algunos compuestos descritos en la presente memoria pueden administrarse por vía tópica, es decir mediante la administración no generalizada. Esto incluye la aplicación de un compuesto descrito en la presente memoria externamente a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de dicho compuesto en el oído, ojo y nariz, de tal manera que el compuesto no se introduzca significativamente en el torrente sanguíneo. Por el contrario, la administración generalizada se refiere a administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica comprenden preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para penetración a través de la piel hasta el sitio de la inflamación tales como linimentos, geles, lociones, cremas, pomadas o pastas y colirios adecuados para la administración a los ojos, oídos o nariz. El principio activo para la administración tópica puede comprender, por ejemplo, de 0,001% a 10% p/p (en peso) de la formulación. En algunas realizaciones, el principio activo puede comprender como máximo 10% p/p. En otras realizaciones, puede comprender menos de 5% p/p. En algunas realizaciones, el principio activo puede comprender de 2% p/p a 5% p/p. En otras realizaciones, puede comprender de 0,1% a 1% p/p de la formulación. Para la administración por inhalación, pueden suministrarse compuestos convenientemente desde un insuflador, envases presurizados de nebulizador u otros medios convenientes de suministro de un pulverizador de aerosol. Los envases presurizados pueden comprender un propulsor adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano,

diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad dosificada.

Alternativamente, para administración por inhalación o insuflación, los compuestos según la invención pueden tomar la forma de una composición en polvo seco, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón. La composición en polvo puede presentarse en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, cápsulas, cartuchos, gelatina o envases tipo blíster, de los cuales el polvo puede administrarse con ayuda de un inhalador o insuflador.

Las formulaciones de dosis unitaria preferidas son las que contienen una dosis eficaz, como se refiere a continuación en la presente memoria, o una de sus fracciones apropiadas, del principio activo.

10 Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones descritas anteriormente pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación de la invención, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

15 Los compuestos se pueden administrar por vía oral o mediante inyección a una dosis de 0,1 a 500 mg/kg al día. El intervalo de dosis para seres humanos adultos es generalmente de 5 mg a 2 g/día. Los comprimidos u otras formas de presentación proporcionados en unidades discretas pueden contener convenientemente una cantidad de uno o más compuestos que es eficaz a dicha dosis o como un múltiplo de la misma, por ejemplo, unidades que contienen 5 mg a 500 mg, normalmente alrededor de 10 mg de 200 mg.

20 La cantidad de principio activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración.

25 Los compuestos pueden administrarse en diversos modos, por ejemplo por vía oral, tópica o por inyección. La cantidad exacta de compuesto administrado a un paciente será responsabilidad del médico especialista. El nivel de dosis específico para cualquier paciente dependerá de una variedad de factores como por ejemplo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, régimen alimenticio, tiempo de administración, vía de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, el trastorno preciso que se esté tratando y la gravedad de la indicación o afección que se está tratando. Además, la vía de administración puede variar dependiendo de la afección y su gravedad.

30 En algunos casos, puede ser apropiado administrar al menos uno de los compuestos descritos en la presente memoria (o una de sus sales, ésteres, o profármacos farmacéuticamente aceptables) en combinación con otro agente terapéutico. A modo de ejemplo solamente, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente al recibir uno de los compuestos en la presente memoria es hipertensión, entonces puede ser apropiado administrar un agente antihipertensor en combinación con el agente terapéutico inicial. O bien, a modo de ejemplo solamente, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en la presente memoria puede mejorarse administrando un adyuvante (es decir, por sí mismo el adyuvante sólo puede tener un provecho terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, aumenta el provecho terapéutico general para el paciente). O, a modo de ejemplo solamente, el provecho experimentado por un paciente puede aumentarse administrando uno de los compuestos descritos en la presente memoria con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene provecho terapéutico. A modo de ejemplo únicamente, en un tratamiento para la diabetes que implica la administración de uno de los compuestos descritos en la presente memoria, el aumento de provecho terapéutico puede resultar proporcionando además al paciente otro agente terapéutico para la diabetes. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se esté tratando, el provecho global experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un provecho sinérgico.

45 Ejemplos específicos, no limitativos de posibles politerapias comprenden el uso de un compuesto como se describe en la presente memoria y al menos otro agente seleccionado del grupo que comprende:

a) agentes antidiabéticos tales como insulina, derivados de insulina y miméticos; segretágonos de insulina tales como las sulfonilureas, p. ej., Glipizida, gliburida y Amaril; ligandos del receptor de sulfonilurea insulinótropo tales como meglitinidas, p. ej., nateglinida y repaglinida; sensibilizador de insulina, tales como inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) tal como PTP-112; inhibidores de GSK3 (glucógeno sintasa cinasa-3) tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 y NN-57-05445; ligandos de RXR tales como GW-0791 y AGN-194204; inhibidores del cotransportador de glucosa dependiente del sodio, tal como T-1095; inhibidores de la glucógeno fosforilasa A tal como BAY R3401; biguanidas tal como metformina; inhibidores de alfa-glucosidasa, tales como acarbosa; GLP-1 (péptido-1 similar al glucagón), análogos de GLP-1 tales como Exendina-4 y miméticos de GLP-1; inhibidores de DPPIV (dipeptidil peptidasa IV) tales como DPP728, LAF237 (vildagliptina -Ejemplo 1 del documento WO 00/34241), MK-0431, saxagliptina, GSK23A; un destructor de AGE; un derivado de tiazolidindiona

(glitazona) tal como pioglitazona o rosiglitazona; y un agonista de PPAR δ de tipo distinto a glitazona p. ej., GI-262570;

5 b) agentes hipolipidémicos tales como inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, p. ej., lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y rivastatina; inhibidores de escualeno sintasa; FXR (receptor X farnesoide) y ligandos de LXR (receptor X del hígado); colestiramina; fibratos; ácido nicotínico y aspirina;

10 c) un agente contra la obesidad o agente regulador del apetito tal como fentermina, leptina, bromocriptina, dexanfetamina, anfetamina, fenfluramina, dexfenfluramina, sibutramina, orlistat, dexfenfluramina, mazindol, fentermina, fendimetrazina, dietilpropión, fluoxetina, bupropión, topiramato, dietilpropión, benzofetamina, fenilpropanolamina o ecopipam, efedrina, pseudoefedrina o antagonistas de receptores de cannabinoides;

15 d) agentes antihipertensivos, p. ej., los diuréticos del asa tales como ácido etacrínico, furosemida y torseimida; diuréticos como los derivados de tiazida, clorotiazida, hidroclorotiazida, amilorida; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril y trandolapril; inhibidores de la bomba de membrana Na-K-ATPasa tal como digoxina; inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP) p. ej. tiorfano, terteo-tiorfano, SQ29072; inhibidores de la ECE, p. ej. SLV306; inhibidores de ACE/NEP tales como omapatrilat, sampatrilat y fasidotril; antagonistas de angiotensina n como candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, tehnisartan y valsartán, en particular, valsartán; inhibidores de la renina tales como aliskiren, terlakiren, ditekiren, RO 66-1132, RO-66-1168; bloqueantes de los receptores β -adrenérgicos tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol;

20 agentes inótrópos tales como la digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueadores de los canales de calcio tales como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina y verapamil; antagonistas del receptor de aldosterona; e inhibidores de la aldosterona sintasa;

e) un compuesto que aumenta la HDL;

f) modulador de la absorción de colesterol tales como etizimibe y KT6-971;

25 g) análogos y miméticos de Apo-A1;

h) inhibidores de trombina tales como Ximelagatrán;

i) inhibidores de aldosterona tales como anastrazol, fadrazol y eplerenona;

j) inhibidores de la agregación de plaquetas, tales como la aspirina y bisulfato de clopidogrel;

30 k) estrógeno, testosterona, un modulador selectivo del receptor de estrógeno y un modulador selectivo del receptor de andrógenos;

l) un agente quimioterapéutico tal como inhibidores de la aromatasa p. ej. Femara, antiestrógenos, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulos, agentes alquilantes, antimetabolitos antineoplásicos, compuestos de platino y compuestos que reducen la actividad de la proteína cinasa, tales como un inhibidor de tirosina cinasa del receptor de PDGF tal como mianinib; y

35 m) un agente que interactúa con un receptor de 5-HT $_3$ y/o un agente que interactúa con el receptor 5-HT $_4$ tal como tegaserod descrito en la patente de Estados Unidos nº 5.510.353 como ejemplo 13, maleato ácido de tegaserod, cisaprida y cilansetrón.

40 En cualquier caso, los agentes politerapéuticos (al menos uno de los cuales es un compuesto descrito en la presente memoria) se pueden administrar en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si, simultáneamente, los agentes politerapéuticos pueden proporcionarse en una sola forma, unificada, o en múltiples formas (a modo de ejemplo solamente, bien como una sola pastilla o como dos pastillas independientes). Uno de los agentes terapéuticos pueden administrarse en dosis múltiples, o ambos pueden administrarse en dosis múltiples. Si no es simultáneo, el tiempo entre las dosis múltiples puede ser cualquier duración de tiempo que oscila desde unos pocos minutos a cuatro semanas.

45 Por lo tanto, en otro aspecto, algunas realizaciones proporcionan los compuestos para su utilización en el tratamiento de trastornos en los que interviene PASK como mediador en un individuo humano o animal en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho individuo una cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria eficaz para reducir o prevenir dicho trastorno en el individuo, opcionalmente en combinación con al menos otro agente conocido en la técnica. En un aspecto relacionado, algunas realizaciones proporcionan

50 composiciones terapéuticas que comprenden al menos un compuesto descrito en la presente memoria en combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de trastornos en los que interviene PASK como mediador.

Estudios recientes han encontrado que las concentraciones de glucosa medias elevadas producían activación de PASK tras la traducción. También se ha demostrado que se requiere actividad de PASK para la expresión de insulina estimulada por glucosa, como se demuestra por estudios en ratones PASK1. También se ha demostrado que la supresión de PASK produce resistencia casi completa a los fenotipos causados por un régimen alimenticio con alto contenido en grasas, incluidos la obesidad, la resistencia a la insulina y la acumulación de grasa hepática. Parece que la inhibición de PASK puede proporcionar una estrategia terapéutica eficaz para el tratamiento de enfermedades, por ejemplo la diabetes tipo 2, resistencia a la insulina en general y el síndrome metabólico.

El síndrome metabólico (también conocido como síndrome metabólico X) se caracteriza por tener al menos tres de los siguientes síntomas: resistencia a la insulina; grasa abdominal en los hombres, esto se define como una cintura de 40 pulgadas (1,0 m) o más, en las mujeres de 35 pulgadas (0,89 m) o más; concentraciones de azúcar en sangre altas -al menos 110 miligramos por decilitro (mg/dl) en ayunas; triglicéridos altos -al menos 150 mg/dl en el torrente sanguíneo; HDL bajo -menos de 40 mg/dl; estado protrombótico (p. ej., fibrinógeno o inhibidor del activador del plasminógeno altos en la sangre); o presión arterial de 130/85 mm Hg o superior. Se ha encontrado una relación entre el síndrome metabólico y otras afecciones como la obesidad, la presión arterial alta y concentraciones altas de colesterol LDL, todos los cuales son factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, se ha demostrado un aumento de la relación entre el síndrome metabólico y la aterosclerosis. Las personas con síndrome metabólico también son más propensas a desarrollar diabetes tipo 2, así como síndrome de ovario poliquístico (síndrome de ovario poliquístico) en mujeres y cáncer de próstata en hombres.

Como se describió anteriormente, resistencia a la insulina se puede manifestar de varias maneras, como por ejemplo la diabetes tipo 2. La diabetes tipo 2 es la afección más obviamente relacionado con la resistencia a la insulina. La hiperinsulinemia compensatoria ayuda a mantener concentraciones de glucosa normales a menudo durante décadas, antes que se desarrolle la diabetes manifiesta. A la larga las células beta del páncreas son incapaces de superar la resistencia a la insulina mediante hipersecreción.

Las concentraciones de glucosa se elevan y se pueden hacer un diagnóstico de la diabetes. Los pacientes con diabetes tipo 2 siguen siendo hiperinsulinémicos hasta que están en una etapa avanzada de la enfermedad. Como se describió anteriormente, la resistencia a la insulina también se puede correlacionar con la hipertensión. La mitad de los pacientes con hipertensión esencial son resistentes a la insulina e hiperinsulinémicos y hay pruebas de que la presión arterial está relacionada con el grado de resistencia a la insulina. La hiperlipidemia, también, está asociada a la resistencia a la insulina. El perfil lipídico de los pacientes con diabetes tipo 2 comprende un aumento de las concentraciones de colesterol lipoproteína de muy baja densidad y de triglicéridos en el suero y, a veces, disminución de la concentración de colesterol lipoproteína de baja densidad. Se ha encontrado resistencia a la insulina en personas con bajas concentraciones de lipoproteína de alta densidad. Las concentraciones de insulina también se han relacionado con la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad y concentraciones de triglicéridos en plasma.

Por consiguiente, también se describen compuestos para su utilización en el tratamiento de la resistencia a la insulina en un individuo que comprende la selección de un individuo en necesidad de tratamiento para la resistencia a la insulina; y administración al individuo de una cantidad eficaz de un compuesto que inhibe PASK.

Enfermedades específicas a tratar por los compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente memoria son las que interviene PASK como mediador al menos en parte. Por consiguiente, en la presente memoria se describen métodos: para reducir la acumulación de glucógeno en un individuo; para elevar la HDL o HDLc, reducir LDLo LDLc, cambiar el tamaño de partícula de LDL de pequeña densidad a normal, reducir la VLDL, reducir los triglicéridos o inhibir la absorción de colesterol en un individuo; para reducir la resistencia a la insulina, aumentar la utilización de glucosa o bajar la presión arterial en un individuo; para reducir la grasa visceral en un individuo; para reducir las transaminasas séricas en un individuo; para la reducir la hemoglobina A1c en un individuo; o para el tratamiento de enfermedades; comprendiendo todo la administración de una cantidad terapéutica de un compuesto como se ha descrito en la presente memoria, a un paciente en necesidad del mismo. En otras realizaciones, la enfermedad que va a tratarse puede ser una enfermedad metabólica. En otras realizaciones, la enfermedad metabólica puede seleccionarse entre: obesidad, diabetes mellitus, diabetes especialmente tipo 2, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico X, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y esteatosis hepática. En otras realizaciones, la enfermedad que va a tratarse puede seleccionarse entre: enfermedades cardiovasculares, incluidas la vasculopatía, aterosclerosis, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad de los vasos periféricos. En realizaciones preferidas, los métodos anteriores no producen la inducción o el mantenimiento de un hipoglucémico.

En otras realizaciones, la enfermedad metabólica puede ser una enfermedad neurológica conocida por estar asociada a la enfermedad metabólica y/o a la resistencia a la insulina, tal como la enfermedad de Alzheimer.

Además, los moduladores de PASK descritos en la presente memoria pueden usarse para tratar trastornos proliferativos tales como cánceres. Los cánceres hematológicos y no hematológicos que pueden tratarse o

prevenirse comprenden pero no se limitan a mieloma múltiple, leucemias agudas y crónicas incluidas la leucemia linfocítica aguda (LLA), la leucemia linfocítica crónica (LLC) y la leucemia mielógena crónica (LMC), linfomas, incluidos el linfoma de Hodgkin y el linfoma no hodgkiniano (bajo, intermedio y alto grado), los tumores malignos del cerebro, cabeza y cuello, mama, pulmón, aparato genital, tubo digestivo superior, páncreas, hígado, riñón, vejiga, próstata y de colon/recto.

Además de ser útiles para el tratamiento humano, algunos compuestos y formulaciones descritos en la presente memoria también pueden ser útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluidos mamíferos, roedores y similares. Más animales preferidos comprenden caballos, perros y gatos.

10 Referencias Citadas

La siguiente es una lista de referencias citadas en la presente memoria que, aunque no necesariamente exhaustiva, se proporciona para la conveniencia del lector.

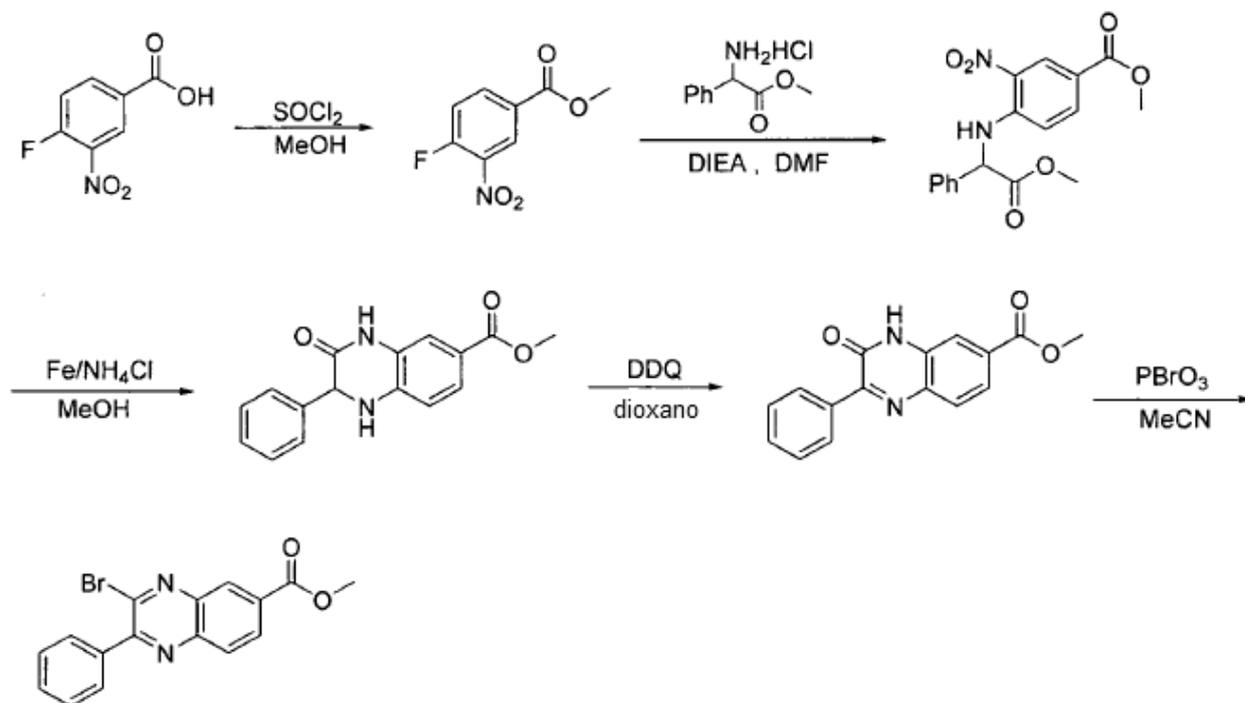
1. Roach, P. J. *et al.* (2001) en *The Endocrine Pancreas and Regulation of Metabolism* eds. Cherrington, A. D. & Jefferson, L. S. (Oxford Univ. Press, Nueva York), págs. 609-647.
- 15 2. Bergstrom, J. *et al.* (1967) *Acta Physiol. Scand.* 71: 140-150.
3. Cline, G. W. *et al.* (1994) *J. Clin. Invest.* 94: 2369-2376.
4. Shulman, G. I. *et al.* G. (1990) *N. Engl. J. Med.* 322: 223-228.
5. Cohen, P. (1982) *Nature* 296: 613-620.
6. Roach, P. J. (1986) en *The Enzymes*, eds. Boyer, P. D. & Krebs, E. G. (Academic, Orlando, FL), vol. 17: págs. 499-539.
- 20 7. Cohen, P. (1986) en *The Enzymes*, eds. Boyer, P. D. & Krebs, E. G. (Academic, Orlando, FL), vol. 17: págs. 461-497.
8. Friedman, D. L. & Larner, J. (1963) *Biochemistry* 128: 669-675.
9. Larner, J. (1990) *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* 63: 173-231.
- 25 10. Roach, P. J. (1990) *FASEB J.* 4: 2961-2968.
11. Skurat, A. V., *et al.* (1994) *J. Biol. Chem.* 269: 25534-25542.
12. Flotow, H. & Roach, P. J. (1989) *J. Biol. Chem.* 264: 9126-9128.
13. Nakielny, S., Campbell, D. G. & Cohen, P. (1991) *Eur. J. Biochem.* 199: 713-722.
14. Wilson W. A. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 15 de nov. 2005 ; 102 (46): 16596-601, Fig. 6
- 30 15. Skurat, A. V. & Roach, P. J. (1995) *J. Biol. Chem.* 270: 12491-12497.
16. Hardy, T. A. & Roach, P. J. (1993) *J. Biol. Chem.* 268: 23.799-23.805.
17. Francois, J. & Parrou, J. L. (2001) *FEMS Microbiol. Rev.* 25: 125-145.
18. Rutter, J., Probst, B. L. & McKnight, S. L. (2002) *Cell* 111: 17-28.
19. Rutter, J. *et al.* (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98: 8991-8996.
- 35 20. Roden M., Bernroider E.: *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* Septiembre 2003; 17 (3): 365-83.
21. Van Steenberg W., Lanckmans S.: *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1995 septiembre; 19 Supl. 3: S27-36.
22. Arad M. *et al.*, *Circ. Res.* 02 de marzo 2007; 100 (4): 474-88.
23. da Silva Xavier, G. *et al.* (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 11: 8319-8324.
24. Picton, C. *et al.* (1982) *FEBS Lett.* 150: 191-196.
- 40 25. DePaoli-Roach, A. A. *et al.*, (1983) *J. Biol. Chem.* 258: 10702-10709.

26. Elia, A. E. *et al.* (2003) *Science* 299: 1228-1231.
27. Gao, T. *et al.* (1997) *Neuron*. 19: 185-196.
28. Wilson, W. A. *et al.* (1999) *Mol. Cell. Biol.* 19: 7020-7030.
29. Yedovitzky, M. *et al.* (1997) *J. Biol. Chem.* 272: 1417-1420.
- 5 30. Fernández-Novell, J. M., *et al.* (2002) *FEBS Lett.* 531: 222-228.
31. Hao H-X. *et al.*, "PAS kinase is required for normal cellular energy balance," *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* v104, págs. 15466-15471, 2007.
32. Horton J. D. *et al.*, "Regulation of sterol regulatory element binding proteins in livers of fasted and refed mice," *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* V95, págs.5987-5992, 1998.
- 10 33. Evans M. J. *et al.*, "A synthetic farnesoid X receptor (FXR) agonist promotes cholesterol lowering in models of dyslipidemia," *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* V296, G543-G552, 2009.
34. Hartman, H. B. *et al.*, "Activation of farnesoid X receptor prevents atherosclerotic lesion formation in LDLR^{-/-} and apoE^{-/-} mice", *J. Lipid Res.*, V50, 1090-1100, 2009.
35. Zhang, S. *et al.*, "Farnesoid X receptor agonist WAY-362450 attenuates liver inflammation and fibrosis in murine model of non-alcoholic steatohepatitis," *J. of Hepatology*, v51, 380-388, 2009.
- 15 Flatt, B. *et al.*, "Discovery of XL335 (WAY-362450), a Highly Potent, Selective, and Orally Active Agonist of the Farnesoid X Receptor" *J. Med. Chem.*, v52, 904-907, 2009.

Métodos de síntesis generales para la preparación de compuestos

Para poner en práctica la presente invención pueden utilizarse generalmente los esquemas siguientes.

Esquema I



5 Etapa 1.

Síntesis de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (6,5 g, 54,62 mmol, 1,01 equiv.), con agitación a 0°C, a una solución metanólica (60 ml) de 4-fluoro-3-nitrobenzoico (10 g, 54,05 mmol, 1,00 equiv.) en un matraz de fondo redondo de 250 ml, a continuación se agitó durante 3 horas a reflujo en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío, se diluyó con 100 ml de EtOAc y el pH de la solución se ajustó a 7-8 con NaHCO₃ acuoso (saturado). A continuación se extrajo la solución con 6x50 ml de acetato de etilo, las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío, proporcionando 12,42 g (crudo) de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo como un sólido blanco.

Etapa 2.

Síntesis de 4-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletilamino)-3-nitrobenzoato de metilo. Una solución de hidrocloreto de 2-amino-2-fenilacetato de metilo (2,5 g, 12,38 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (30 ml), 4-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo (5 g, 25,13 mmol, 2,00 equiv.) y DIEA (5 g, 38,76 mmol, 3,13 equiv.) se hizo reaccionar durante la noche a 30°C en un matraz de fondo redondo de 100 ml. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 200 ml de agua y los sólidos se recogieron por filtración. La purificación por columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc (50:1)) proporcionó 3,82 g (90%) de 4-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletilamino)-3-nitrobenzoato de metilo como un sólido amarillo. LC-MS (ES, *m/z*): 345 [M+H]⁺.

Etapa 3.

Síntesis de 3-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-6-carboxilato de metilo. Se añadió en porciones hierro (34,89 g, 623,04 mmol, 5,00 equiv.) a una solución agitada de 4-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (42,87 g, 124,62 mmol, 1,00 equiv.) y NH₄Cl acuoso (32,1 g, 600,00 mmol, 5,00 equiv., 80 ml) en metanol (300 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante 5 h. Después de enfriar, los sólidos se separaron por filtración. El filtrado resultante se concentró al vacío, proporcionando 19,81 g (56%) de 3-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo. LC-MS (ES, *m/z*): 283 [M+H]⁺.

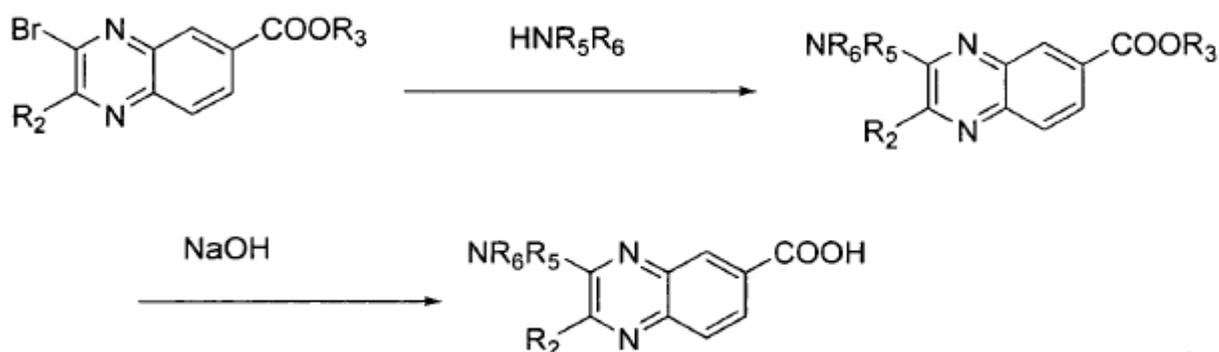
Etapa 4.

Síntesis de 3-oxo-2-fenil-3,4-dihidroquinoxalina-6-carboxilato de metilo. Se añadió DDQ (21,25 g, 93,6 mmol, 2,62 equiv.) a una solución agitada de 3-oxo-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina-6-carboxilato de metilo (10,07 g, 35,7 mmol, 1,00 equiv.) en dioxano (750 ml) y se dejó reaccionar, con agitación, durante una noche a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración. La torta del filtro se lavó con 2x500 ml de K_2CO_3 acuoso (saturado). Esto produjo 7,29 g (en bruto) de 3-oxo-2-fenil-3,4-dihidroquinoxalina-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanquecino. LC-MS (ES, m/z): 281 $[M+H]^+$.

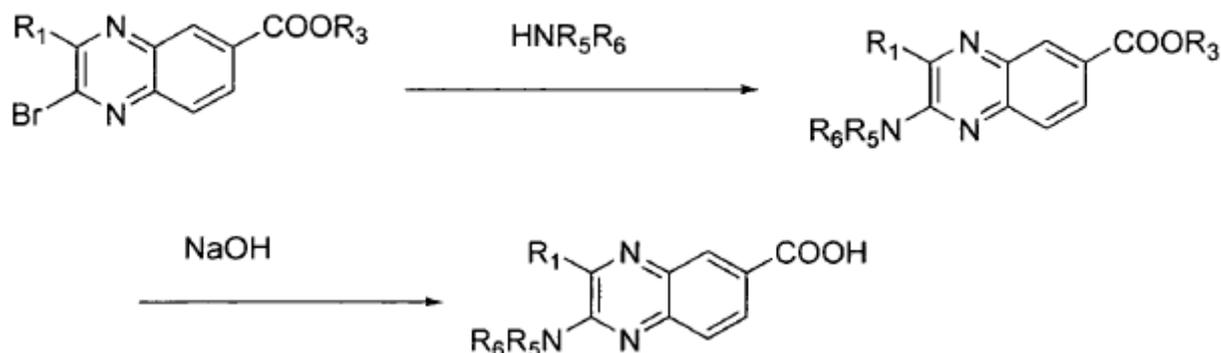
Etapa 5.

Síntesis de 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo. Una solución de 3-oxo-2-fenil-3,4-dihidroquinoxalina-6-carboxilato de metilo (2,1 g, 7,50 mmol, 1,00 equiv.) y $POBr_3$ (21,5 g, 74,91 mmol, 10,00 equiv.) en CH_3CN (120 ml) en un matraz de fondo redondo de 1000 ml se calentó a reflujo durante la noche en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío; el valor de pH se ajustó a 7-8 con bicarbonato de sodio acuoso (saturado), y la solución se extrajo con 4x100 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío, dando 2 g (78%) de 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido blanco. LC-MS (ES, m/z): 343 $[M+H]^+$. 1H -RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) 8,620-8,615 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,38-8,35 (q, $J=3,3$ Hz, 1H), 8,28-8,25 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,85-7,82 (q, $J=6$ Hz, 2H), 7,60-7,58 (t, $J=2,4$ Hz, 3H), 3,99 (s, 3H).

Esquema II



20 Esquema III



en donde R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente de entre alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo y amino cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y R_3 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido. La invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, que se pueden preparar por los métodos descritos en la presente memoria o por un experto en la técnica sin excesiva

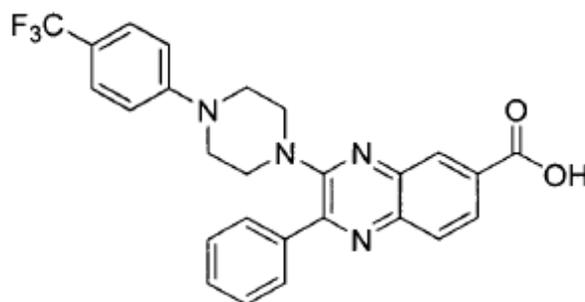
experimentación, o se pueden adquirir de proveedores comerciales. En todos los protocolos experimentales, se pueden emplear las siguientes abreviaturas. La lista se proporciona a continuación por conveniencia y no se pretende que sea completa.

Abreviatura/Siglas	Significado
Ar	Arilo
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	Tris(dibencilidenaetona)dipaladio(0)
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
NaOt-Bu	T-butóxido sódico
EP	Éter de petróleo
AE	Acetato de etilo
DCM	Diclorometano
ATF	Ácido trifluoroacético
AcOH	Ácido acético
DMF	N,N-dimetilformamida
DIEA	N,N-diisopropiletilamina
MeOH	Metanol
THF	Tetrahidrofurano
BOC	N-t-butoxicarbonilo
Tol	Tolueno
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
PCy3	Triciclohexilfosfina
TLC	Cromatografía en capa fina
X-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
DDQ	2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona

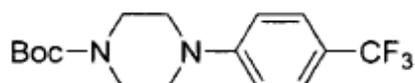
5

Ejemplo 1

Ácido 2-fenil-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico



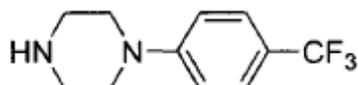
Etapa 1. 4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo



En un matraz de fondo redondo de 100 ml se combinaron piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo (1,52 g, 8,17 mmol, 2,00 equiv.), 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (1 g, 4,10 mmol, 1,00 equiv.), BINAP (124 mg, 0,40 mmol, 0,10 equiv.), Pd₂(dba)₃ (184 mg, 0,20 mmol, 0,05 equiv.), NaO*t*-Bu (1,2 g, 12,50 mmol, 3,00 equiv.) y tolueno (15 ml), se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice con EP/AE (50:1) proporcionó 1,06 g (78%) de 4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo como un sólido amarillo.

10 LC-MS (ES, *m/z*): 331 [M+H]⁺

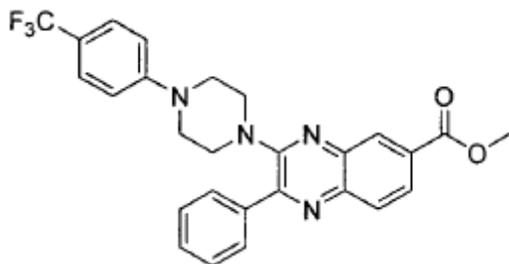
Etapa 2. 1-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina



Una solución de 4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo (1,06 g, 3,21 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (6 ml) se puso en un matraz de fondo redondo de 50 ml y se agitó durante 2 h a 30°C en un baño de aceite. El valor del pH de la solución se ajustó a 7-8 con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La solución resultante se extrajo con 4x30 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por filtración para eliminar los sólidos. La solución resultante se concentró al vacío, dando lugar a 740 mg (en bruto) de 1-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina como un sólido amarillo.

20 LC-MS (ES, *m/z*): 231 [M+H]⁺

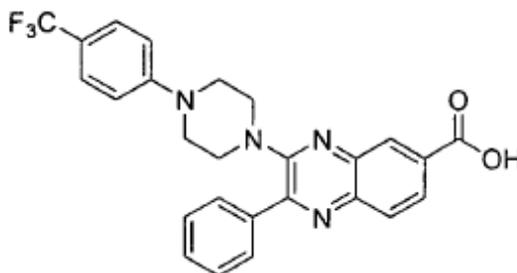
Etapa 3. 2-fenil-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo



Una solución de 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (8 ml), 1-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina (202 mg, 0,88 mmol, 2,00 equiv.), DIEA (170,3 mg, 1,32 mmol, 3,00 equiv.) se colocaron en un tubo sellado de 20 ml y se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se inactivó mediante adición de agua. La solución resultante se extrajo con 4x50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro seguido de filtración para eliminar los sólidos. La mezcla resultante se concentró al vacío, dando lugar a 177,4 mg (78%) de 2-fenil-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo .

LC-MS (ES, m/z): 492 $[M+H]^+$

10 Etapa 4. Ácido 2-fenil-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico



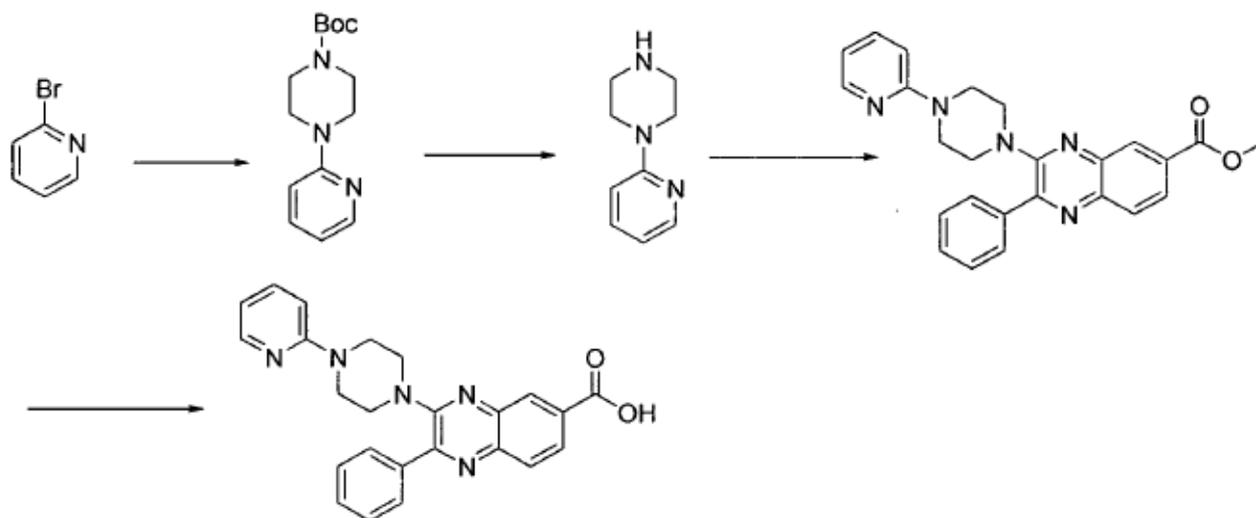
Una solución de 2-fenil-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (137,7 mg, 0,28 mmol, 1,00 equiv.) en metanol/THF (1:1) (10 ml) e hidróxido de sodio (56 mg, 1,40 mmol, 5,00 equiv.) en agua (3 ml) se colocaron en un matraz de fondo redondo de 50 ml y se agitó durante 2 h a 40°C en un baño de aceite. La mezcla se concentró al vacío y se filtró. La solución resultante se concentró al vacío y el sólido resultante se lavó con DCM/MeOH (5:1) dando como resultado 45 mg (33%) de ácido 2-fenil-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, m/z): 478 $[M+H]^+$

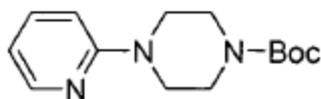
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, ppm) δ 13,37 (1H, s), 8,341 (1H, s), 8,029 (4H, s), 7,578, 7,566 (4H, d, $J = 6,3$ Hz), 7,528, 7,499 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,101, 7,072 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 3,367 (8H, s).

Ejemplo 2

Ácido 2-fenil-3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico

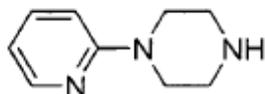


Etapa 1. 4-(piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo



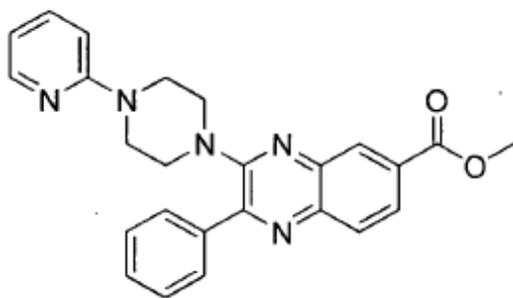
5 Una solución de 2-bromopiridina (1,0 g, 6,33 mmol, 1,00 equiv.), piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo (2,35 g, 12,62 mmol, 2,00 equiv.), BINAP (196 mg, 0,63 mmol, 0,10 equiv.), Pd₂(dba)₃ (290 mg, 0,32 mmol, 0,05 equiv.) y NaO*t*-Bu (1,89 g, 18,90 mmol, 3,00 equiv.) en tolueno (20 ml) se puso en un matraz de fondo redondo de 100 ml bajo una atmósfera inerte y se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo (1:40)) produjo 1,4 g (84%) de 4-(piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo como un sólido amarillo.

10 Etapa 2. 1-(2-piridin-il)piperazina



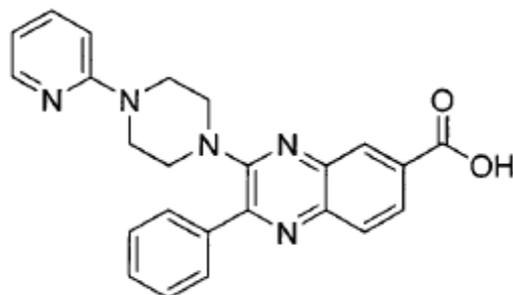
15 Una solución de 4-(piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo (500 mg, 1,90 mmol, 1,00 equiv.) en DCM/CF₃COOH (10/3 ml) se puso en un matraz de fondo redondo de 50 ml y se agitó durante 1 h a 30°C en un baño de aceite. El valor del pH de la solución se ajustó a 9 con hidróxido de sodio acuoso (1 M), después se extrajo con 3x10 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró para eliminar los sólidos. La solución resultante se concentró al vacío, produciendo 300 mg (97%) de 1-(piridin-2-il)piperazina como un aceite amarillo.

Etapa 3. 2-fenil-3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo



- Una solución de 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (50 mg, 0,15 mmol, 1,00 equiv.), 1-(piridin-2-il)piperazina (50 mg, 0,31 mmol, 2,00 equiv.) y DIEA (100 mg, 0,78 mmol, 3,00 equiv.) en DMF (10 ml) se puso en un tubo sellado de 20 ml bajo una atmósfera inerte y se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite y después se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo (1:10)) dio 68 mg (en bruto) de 2-fenil-3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido de color amarillo.

Etapa 4. Ácido 2-fenil-3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico



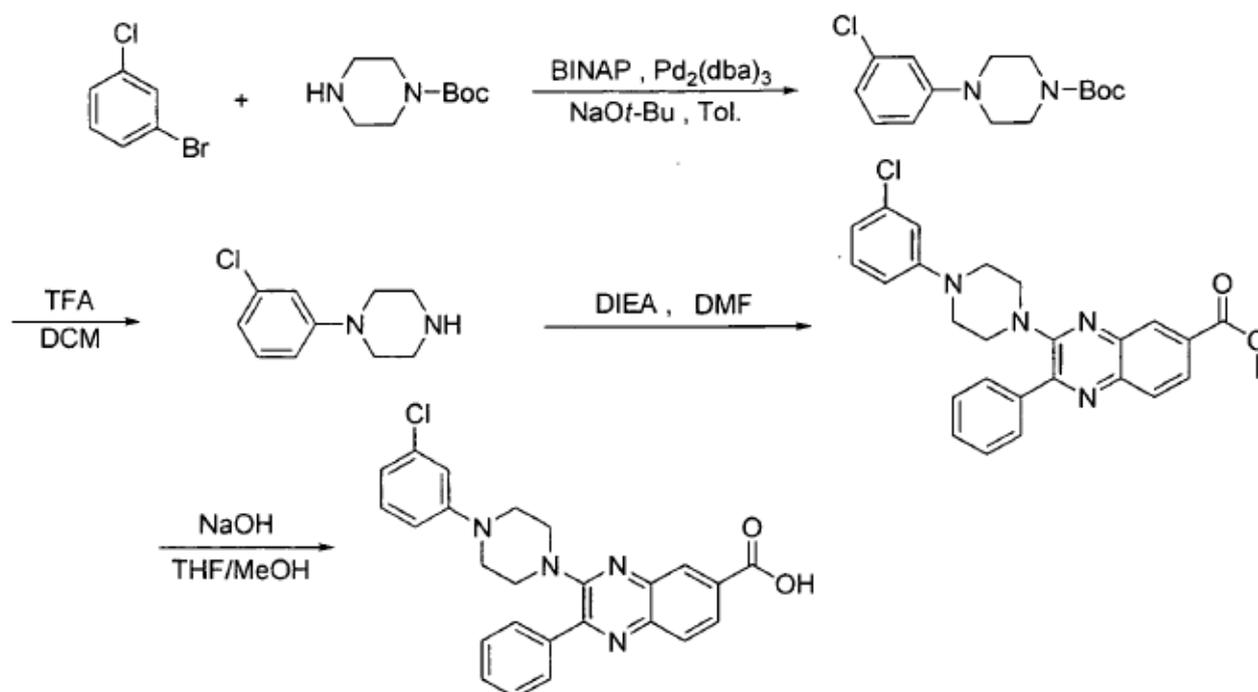
- Una solución de 2-fenil-3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina 6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv.) e hidróxido de sodio (47 mg, 1,18 mmol, 5,00 equiv.) en metanol (10 ml) se puso en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se agitó durante 2 h a 50°C en un baño de aceite. El pH de la solución se ajustó a 4-5 con ácido clorhídrico (1 M), seguido por extracciones con 3x10 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío dando 80 mg (83%) de ácido 2-fenil-3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido de color amarillo.

LC-MS (ES, m/z) 412 $[M+H]^+$

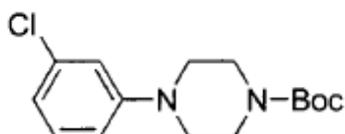
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,507 (s, 1H), 7,970-8,159 (m, 5H), 7,574-7,617 (m, 4H), 6,846-6,875 (m, 1H), 6,694-6,733 (m, 1H), 3,540-3,559 (m, 4H), 3,437-3,454 (m, 4H).

Ejemplo 3

- Ácido 3-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



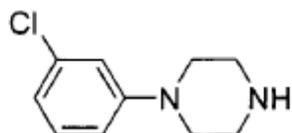
Etapa 1. 4-(3-clorofenil)piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo



Una solución de piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo (1,96 g, 10,54 mmol, 2,00 equiv.), 1-bromo-3-clorobenceno (1 g, 5,26 mmol, 1,00 equiv.), BINAP (330 mg, 0,53 mmol, 0,10 equiv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (243,8 mg, 0,27 mmol, 0,05 equiv.), NaOt-Bu (1,59 g, 16,56 mmol, 3,00 equiv.) y tolueno (17 ml) se puso en un matraz de fondo redondo de 100 ml, se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (EP/AE (50:1)) proporcionó 1,3 g (83%) de 4-(3-clorofenil)piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo como un sólido amarillo.

10 LC-MS (ES, *m/z*): 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$

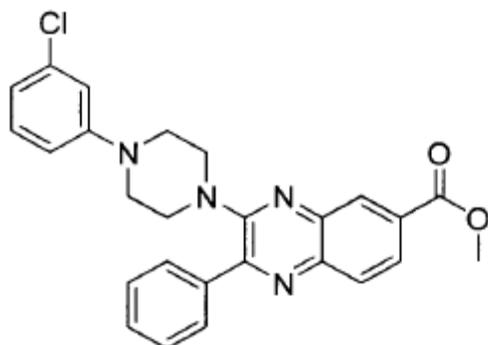
Etapa 2. 1-(3-clorofenil)piperazina



Una solución de 4-(4-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo (1,3 g, 4,39 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (11 ml) y ácido trifluoroacético (6 ml) se puso en un matraz de fondo redondo de 50 ml y se agitó durante 3 h a 20°C en un baño de aceite. La solución se ajustó a un valor de pH de 7-8 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con 6x15 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró para eliminar los sólidos y se concentró al vacío dando 430 mg (50%) de 1-(3-clorofenil)piperazina como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, m/z): 197 [M+H]⁺

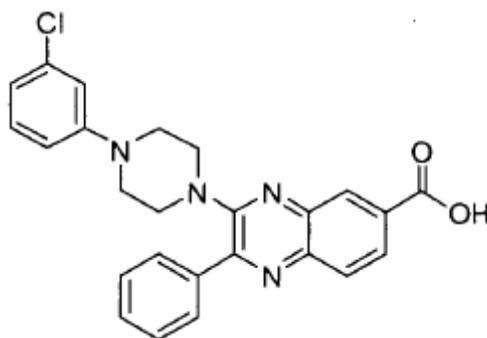
Etapa 3. 3-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo



Una solución de 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.), 1-(3-clorofenil)piperazina (172,5 mg, 0,88 mmol, 2,00 equiv.) y DIEA (170,3 mg, 1,32 mmol, 3,00 equiv.) en DMF (4 ml) se puso en un tubo sellado de 20 ml y se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite, a continuación se inactivó con agua. La solución resultante se extrajo con 6x20 ml de acetato de etilo, las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró para eliminar los sólidos y se concentró al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice (EP/AE (30:1)) proporcionó 186,7 mg (89%) de 3-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, m/z): 459 [M+H]⁺

Etapa 4. Ácido 3-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



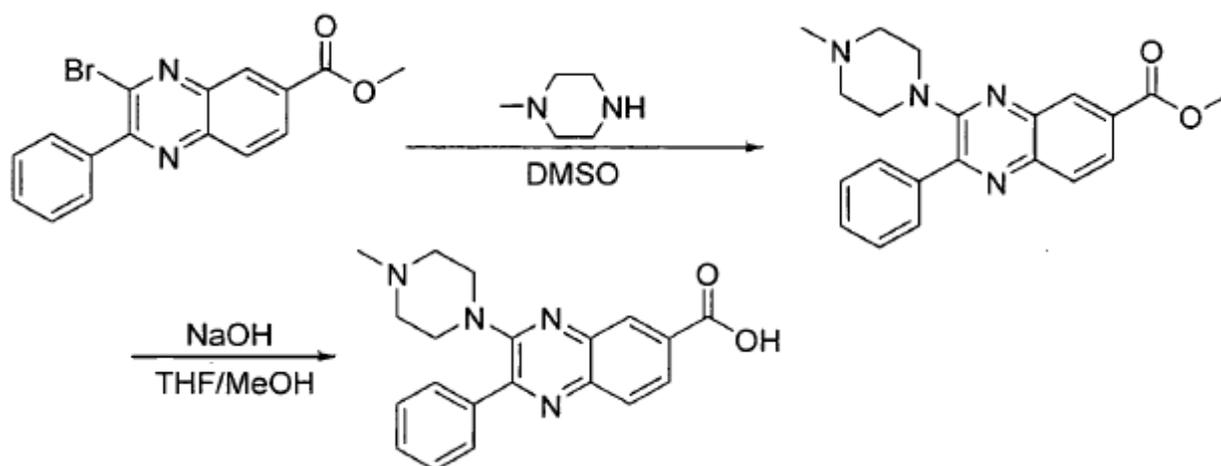
Una solución de 3-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (186,7 mg, 0,41 mmol, 1,00 equiv.) e hidróxido de sodio (82 mg, 2,05 mmol, 5,00 equiv.) en tetrahidrofurano/MeOH (1:1) (25 ml) se puso en un matraz de fondo redondo de 50 ml, se agitó durante 8 horas a 50°C en un baño de aceite y a continuación se concentró al vacío. Esto produjo 177,7 mg (95%) de ácido 3-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, m/z): 445 [M+H]⁺

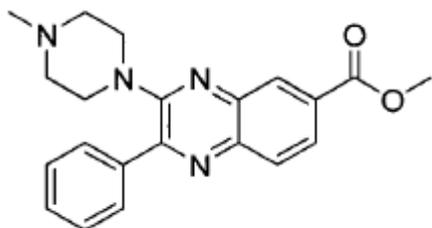
¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm) δ 8,340 (1H, s), 8,029 (4H, s), 7,587, 7,565 (3H, d, J = 6,6 Hz), 7,217, 7,190 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,972, 6,935 (2H, d, J = 11,1 Hz), 6,818, 6,789 (2H, d, J = 8,7 Hz), 3,246 (4H, s).

Ejemplo 4

Ácido 3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



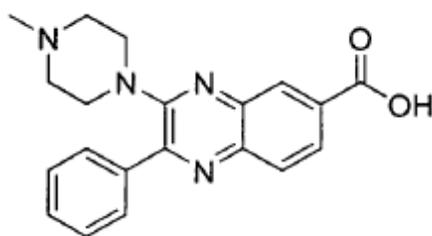
Etapa 1. 3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo



3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.) en DMSO (8 ml) y 1-metilpiperazina (90 mg, 0,90 mmol, 2,00 equiv.) se agitaron durante 2 horas a 125°C en un baño de aceite en un tubo sellado de 20 ml. La solución resultante se diluyó con 20 ml de DCM/H₂O (1:1), se extrajo con 4x40 ml de DCM y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla se secó sobre Na₂SO₄, se filtró para eliminar los sólidos, y a continuación se concentró al vacío, dando lugar a 200 mg (en bruto) de 3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como una sólido de color marrón.

10 LC-MS (ES, *m/z*): 363 [M+H]⁺

Etapa 2. Ácido 3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



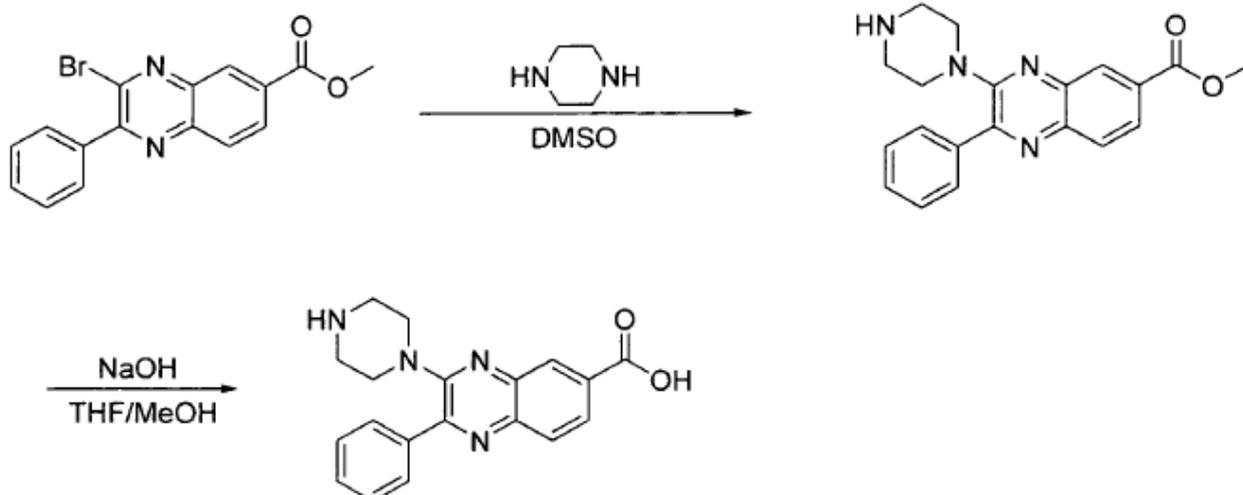
Se colocaron en un matraz de fondo redondo de 50 ml soluciones de 3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (249,7 mg, 0,55 mmol, 1,00 equiv.) en THF/MeOH (1:1) (20 ml) e hidróxido de sodio (138 mg, 3,45 mmol, 5,00 equiv.) en agua (1,5 ml), se agitó durante 3 horas a 30°C en un baño de aceite, se concentró al vacío, y se lavó con DCM. Esto produjo 90 mg (45%) de ácido 3-(4-metilpiperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, *m/z*): 348 [M+H]⁺

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, ppm) 8,355 (1H, s), 8,083-8,017 (4H, t), 8,585-8,572 (3H, d, $J = 3,9$ Hz), 3,341-3,202 (8H, d, $J = 41,7\text{Hz}$), 2,737 (3H, s).

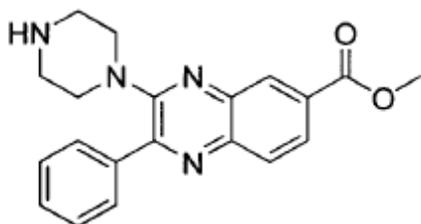
Ejemplo 5

Ácido 2-fenil-3-(piperazin-1-il) quinoxalina-6-carboxílico



5

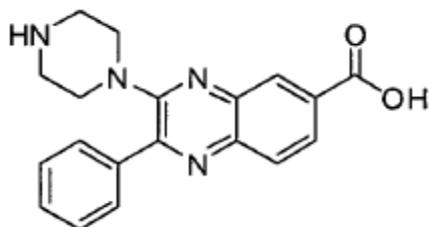
Etapa 1. 2-fenil-3-(piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo



Una solución de 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.) y piperazina (77,4 mg, 0,90 mmol, 2,00 equiv.) en DMSO (8 ml) se puso en un tubo sellado de 20 ml, se agitó durante 3 horas a 125°C en un baño de aceite, y a continuación se inactivó mediante la adición de 50 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 6x50 ml de diclorometano, las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y la solución se filtró para eliminar los sólidos. La concentración al vacío produjo 160 mg (91%) de 2-fenil-3-(piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, m/z): 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 Etapa 2. Ácido 2-fenil-3-(piperazin-1-il) quinoxalina-6-carboxílico



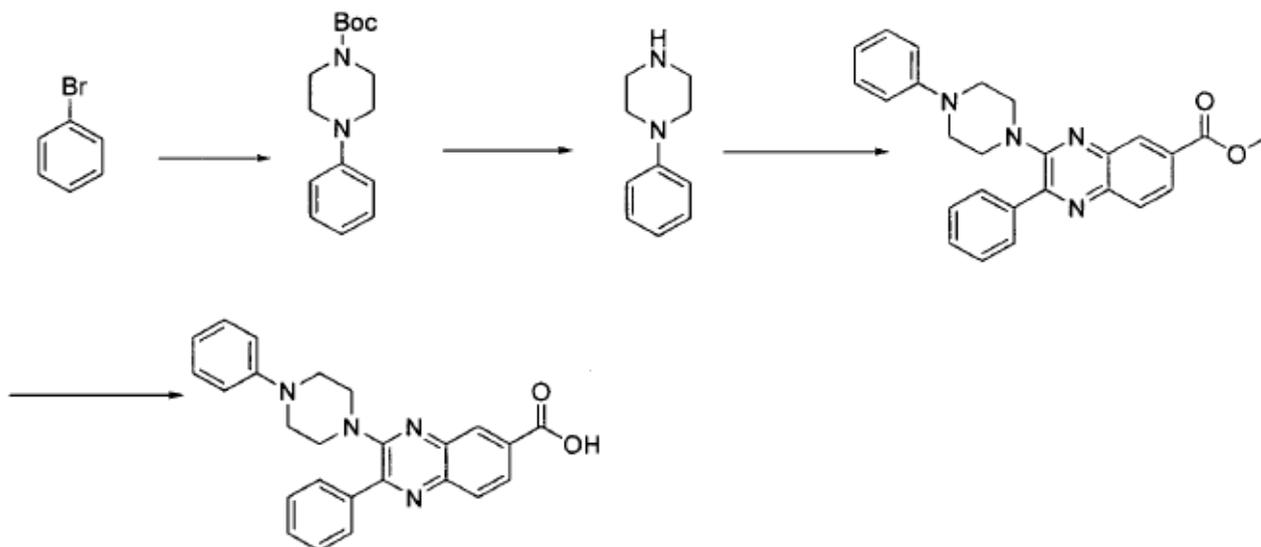
Se colocaron en un matraz de fondo redondo de 50 ml soluciones de 2-fenil-3-(piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (160 mg, 0,42 mmol, 1,00 equiv.) en THF/MeOH (1:1) (20 ml) e hidróxido de sodio (91,9 mg, 2,30 mmol, 5,00 equiv.) en agua (1,5 ml), se agitó durante 3 horas a 30°C en un baño de aceite y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 4 ml de DMSO y se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM/MeOH (5:1)) dando 42 mg (29%) de ácido 2-fenil-3-(piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, m/z): 334 $[M+H]^+$

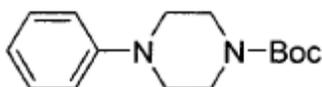
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, ppm) 8,346-8,342 (1H, d, $H = 1,2$ Hz), 8,150 (1H, s), 8,054-8,007 (3H, q), 7,584-7,560 (3H, t), 3,420 (4H, s), 3,112 (4H, s).

Ejemplo 6

Ácido 2-fenil-3-(4-fenilpiperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico



Etapa 1. 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de *t*-butilo

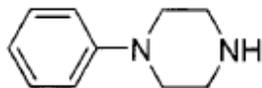


15

Una solución de 1-bromobenceno (1 g, 6,37 mmol, 1,00 equiv.), piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo (2,35 g, 12,62 mmol, 2,00 equiv.), BINAP (196 mg, 0,63 mmol, 0,10 equiv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (290 mg, 0,32 mmol, 0,05 equiv.) y NaOt-Bu (1,89 g, 18,90 mmol, 3,00 equiv.) en tolueno (20 ml) se puso en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml y se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite bajo una atmósfera inerte. La mezcla resultante se

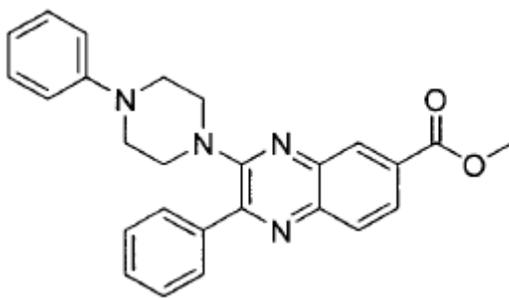
concentró al vacío y se purificó mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo (1:40)) dando 1,3 g (78%) de 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de *t*-butilo como un sólido amarillo.

Etapa 2. 1-fenilpiperazina



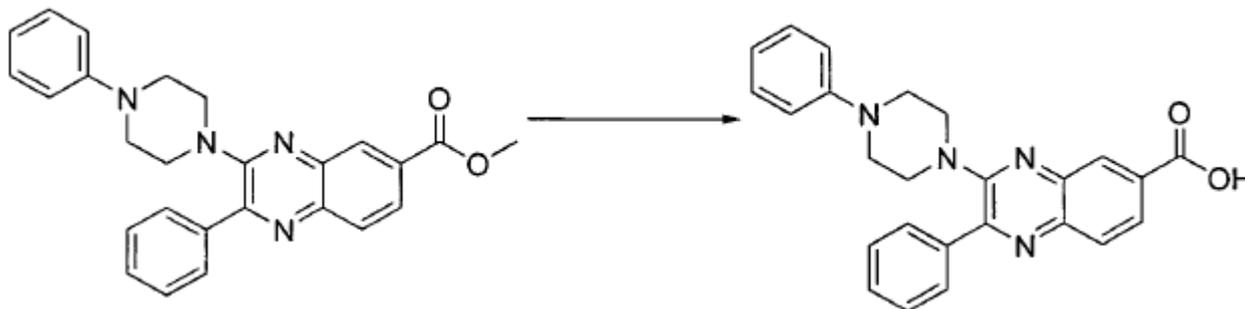
- 5 Una solución de 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de *t*-butilo (500 mg, 1,91 mmol, 1,00 equiv.) en DCM/CF₃COOH (10/3 ml) se puso en un matraz de fondo redondo de 50 ml y se agitó durante 1 h a 30°C en un baño de aceite. El valor del pH de la solución se ajustó a 9 con hidróxido de sodio acuoso (1 M), y la solución se extrajo con 3x10 ml de diclorometano, las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se eliminaron por filtración, y la solución resultante se concentró al vacío dando 300 mg (97%) de 1-fenilpiperazina como un aceite amarillo.

Etapa 3. 2-fenil-3-(4-fenilpiperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo



- 15 A una solución de 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (50 mg, 0,15 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (10 ml) se añadió 1-fenilpiperazina (50 mg, 0,31 mmol, 2,00 equiv.) y DIEA (100 mg, 0,78 mmol, 5,3 equiv.). La solución resultante se puso en un tubo sellado de 20 ml, se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite, después se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo (1:10)) dio 70 mg (en bruto) de 2-fenil-3-(4-fenilpiperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

Etapa 4. Ácido 2-fenil-3-(4-fenilpiperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico



20

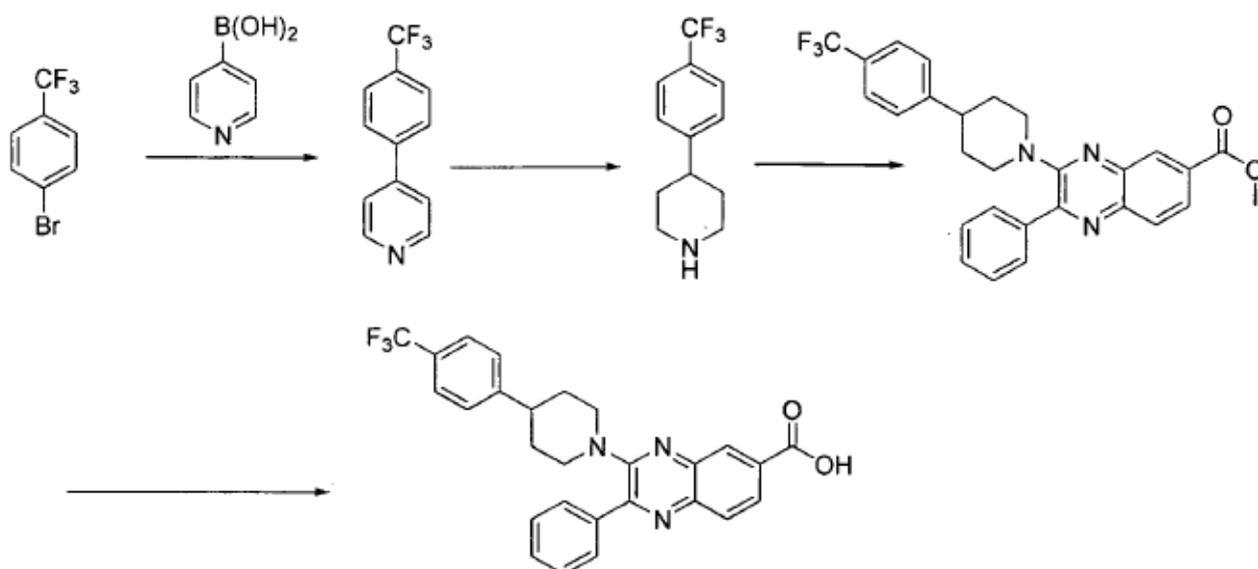
- 25 Una solución de 2-fenil-3-(4-fenilpiperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv.) e hidróxido de sodio (47 mg, 1,18 mmol, 5,00 equiv.) en metanol (10 ml) se puso en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se agitó durante 2 h a 50°C en un baño de aceite. El valor del pH de la solución se ajustó a 4-5 con ácido clorhídrico (1 M). La solución resultante se extrajo con 3x10 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se concentró al vacío, produciendo 70 mg (72%) de ácido 2-fenil-3-(4-fenilpiperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, m/z): 411 $[M+H]^+$

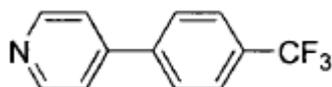
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,472 (s, 1H), 8,118-8,147 (m, 1H), 8,009-8,041 (m, 2H), 7,923-7,952 (m, 1H), 7,536-7,596 (m, 3H), 7,218-7,271 (m, 2H), 6,961-6,987 (m, 2H), 6,830-6,879 (m, 1H), 3,434-3,466 (m, 4H), 3,170-3,202 (m, 4H).

5 Ejemplo 7

Ácido 2-fenil-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico

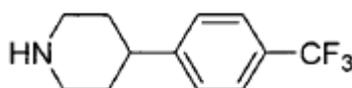


Etapla 1. 4-(4-(trifluorometil)fenil)piridina.



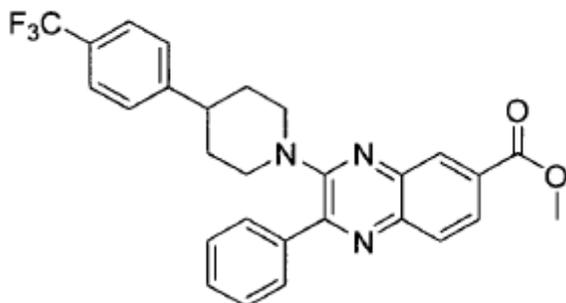
- 10 Una solución de 1-bromo-4-(trifluorometil)benzene (1,0 g, 4,44 mmol, 1,00 equiv.), ácido piridin-4-ilbórico (820 mg, 6,67 mmol, 1,50 equiv.), PCy_3 (156 mg, 0,56 mmol, 0,14 equiv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (220 mg, 0,24 mmol, 0,06 equiv.), y K_3PO_4 (2,5 g, 11,79 mmol, 3,00 equiv.) en 1,4-dioxano (10 ml) se puso en un tubo sellado de 20 ml bajo atmósfera inerte se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite, y a continuación se concentró al vacío. La purificación mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo (1:20)) dio 1,2 g (en bruto) de 4-(4-(trifluorometil)fenil)piridina en forma de un sólido amarillo.

Etapla 2. 4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina



- 20 Una suspensión de 4-(4-(trifluorometil)fenil)piridina (500 mg, 2,24 mmol, 1,00 equiv.), CF_3COOH (1,27 g, 11,14 mmol, 5,00 equiv.) y paladio sobre carbono (100 mg, 5%) en metanol (50 ml) se hidrogenó durante la noche bajo una atmósfera de H_2 (g) a 30°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con metanol y se concentró al vacío. El valor del pH de la solución se ajustó a 8-9 con hidróxido sódico acuoso (1 M). La solución resultante se extrajo con 3×20 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío, produciendo 350 mg (68%) de 4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina en forma de aceite de color marrón.

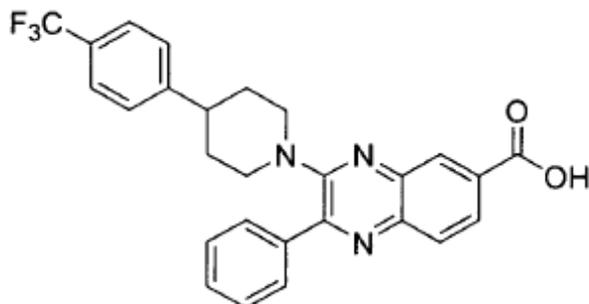
LC-MS (ES, m/z) $[M+H]^+$: 230



Etapa 3. 2-fenil-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo

Una solución de 4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidina (200 mg, 0,87 mmol, 2,00 equiv.), 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.) y DIEA (169 mg, 1,31 mmol, 3,00 equiv.) en DMF (10 ml) se puso en un 20 ml tubo sellado y se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo (1:20)), produciendo 180 mg (84%) de 2-fenil-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin 1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

10 Etapa 4. Ácido 2-fenil-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico



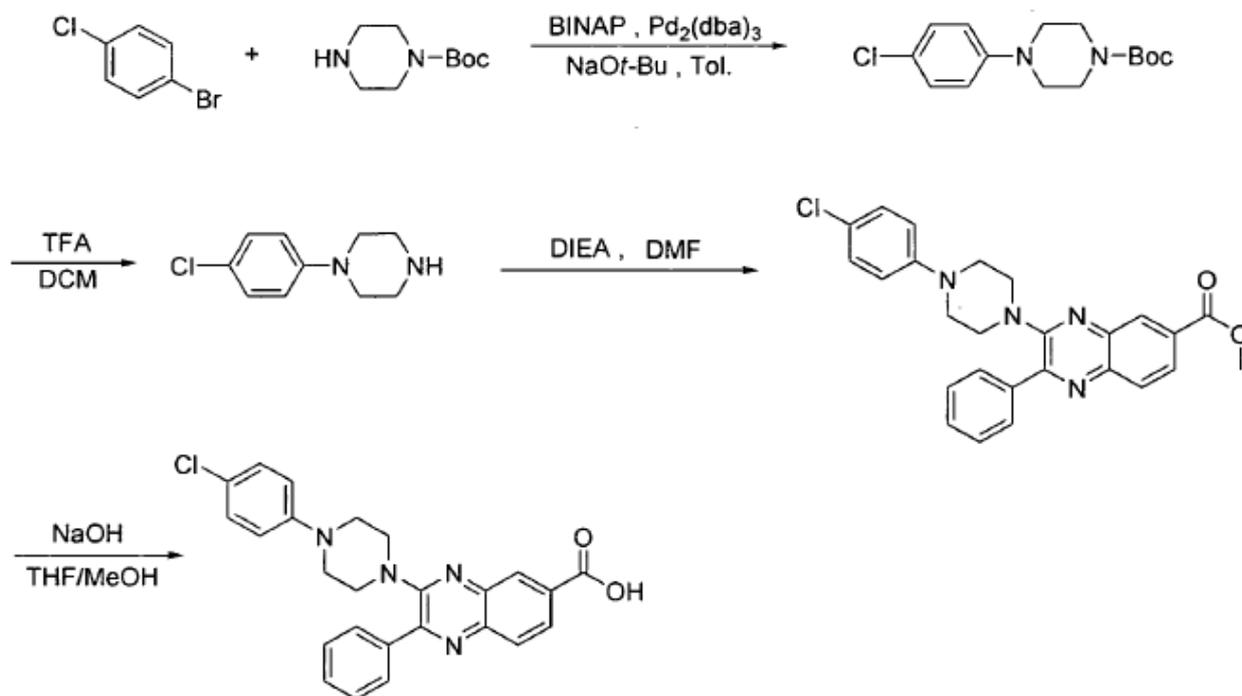
Una solución de 2-fenil-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (50 mg, 0,10 mmol, 1,00 equiv.) e hidróxido de sodio (20 mg, 0,50 mmol, 5,00 equiv.) en metanol (10 ml) se puso en un matraz de fondo redondo de 50 ml y se agitó durante 2 h a 50°C en un baño de aceite. El valor del pH de la solución se ajustó a 4-5 con hidróxido sódico acuoso (1 M). La solución resultante se extrajo con 3x10 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron, se concentró al vacío y se purificó por TLC de preparación (DCM: CH₃OH 10:1) dando 25 mg (51%) de ácido 2-fenil-3-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico como un blanco sólido.

LC-MS (ES, m/z): 478 $[M+H]^+$

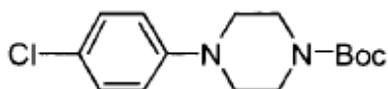
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8,319 (s, 1H), 7,964-8,056 (m, 4H), 7,496-7,688 (m, 7H), 3,862-3,906 (m, 2H), 2,862-2,934 (m, 4H), 1,770 (m, 3H).

Ejemplo 8

Ácido 3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



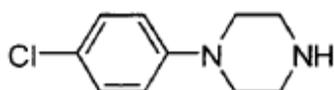
Etapa 1. 4-(4-clorofenil)piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo



Una suspensión de 1-bromo-4-clorobenceno (500 mg, 2,63 mmol, 1,00 equiv.), piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo (725 mg, 3,90 mmol, 1,50 equiv.), BINAP (48,6 mg, 0,08 mmol, 0,03 equiv.), Pd₂(dba)₃ (23,9 mg, 0,03 mmol, 0,01 equiv.) y NaOt-Bu (780 mg, 8,12 mmol, 3,00 equiv.) en tolueno (20 ml) se puso en un matraz de fondo redondo de 50 ml, se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite, a continuación se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (EP/AE (50:1)) proporcionó 360,6 mg (46%) de 4-(4-clorofenil)piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo como un sólido amarillo.

10 LC-MS (ES, *m/z*): 297 [M+H]⁺

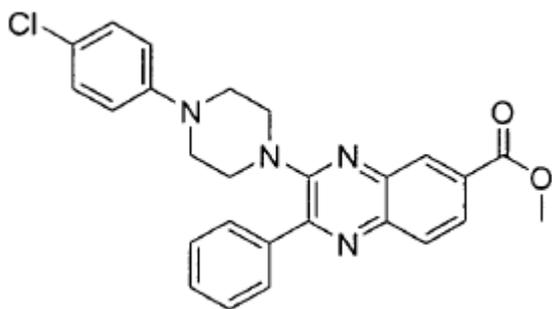
Etapa 2. 1-(4-clorofenil)piperazina



Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (3 ml) con agitación a 0°C a una solución de 4-(4-clorofenil)piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo (360,6 mg, 1,21 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (12 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 20°C en un baño de aceite. El valor del pH de la solución se ajustó a 7-8 con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La solución resultante se extrajo con 6x20 ml de diclorometano, las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. Esto produjo 264,5 mg (102%) de 1-(4-clorofenil)piperazina como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, *m/z*): 197 [M+H]⁺

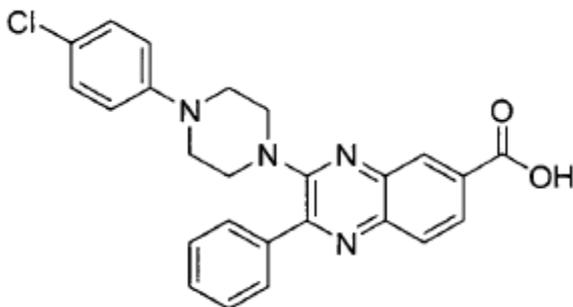
20 Etapa 3. 3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-fenilquinoxalina-6-2-carboxilato de metilo



Una solución de 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.), 1-(4-clorofenil)-piperazina (172,5 mg, 0,88 mmol, 5,00 equiv.) y DIEA (170,3 mg, 1,32 mmol, 3,00 equiv.) en DMF (4 ml) se puso en un tubo sellado de 8 ml, se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite, a continuación se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo (1:50)) proporcionó 153,4 mg (69%) de 3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, m/z): 459 [M+H]⁺

Etapas 4. Ácido 3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



10

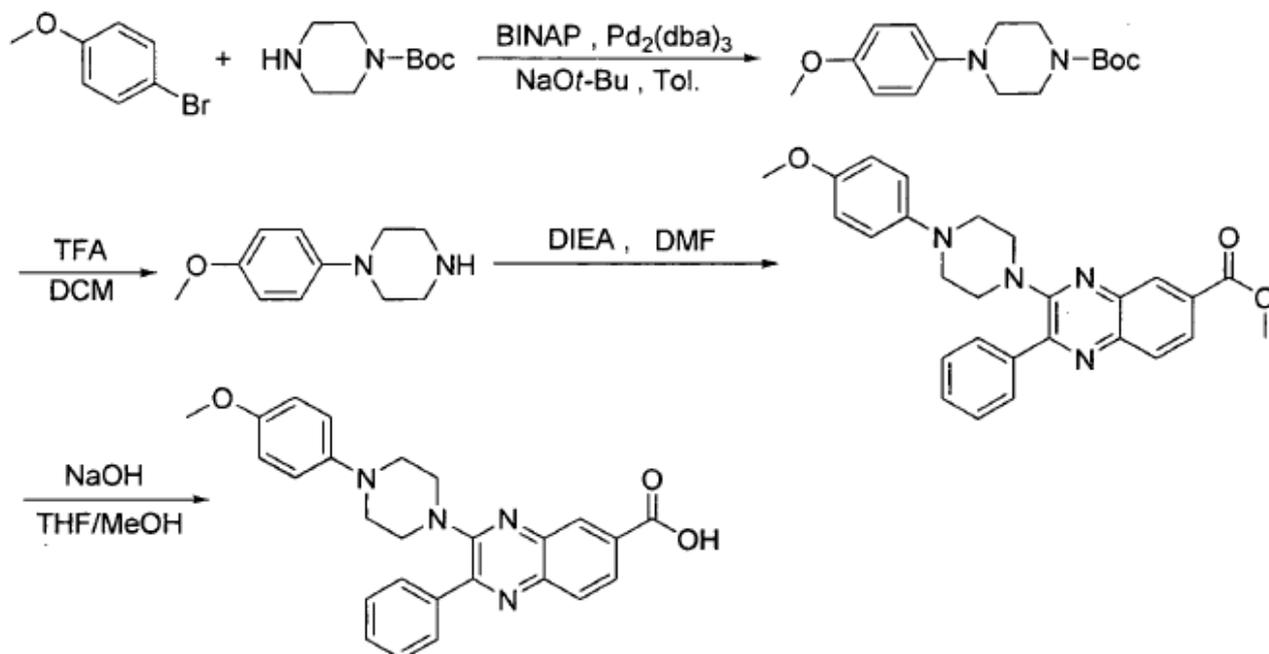
Una solución de 3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (153,4 mg, 0,33 mmol, 1,00 equiv.) e hidróxido de sodio (66 mg, 1,65 mmol, 5,00 equiv.) en tetrahidrofurano/MeOH (1:1) (12 ml) se puso en un matraz de fondo redondo de 50 ml y se agitó durante 5 h a 50°C en un baño de aceite. El valor del pH de la solución se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N, a continuación se concentró al vacío. El sólido resultante se lavó con metanol dando 47 mg (31%) de ácido 3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, m/z): 445 [M+H]⁺

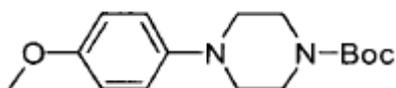
¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm) δ 13,305 (1H, s), 8,342 (1H, s), 8,031 (4H, s), 7,585, 7,566 (3H, d, $J = 5,7$ Hz), 7,256, 7,228 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,984, 6,956 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 3,359 (4H, s), 3,204 (4H, s).

20 Ejemplo 9

Ácido 3-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



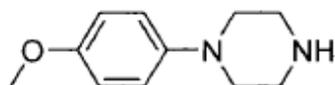
Etapa 1. 4-(4-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo



Una suspensión de piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo (2 g, 10,75 mmol, 2,00 equiv.), 1-bromo-4-metoxibenceno (1 g, 5,38 mmol, 1,00 equiv.), X-Phos (257,2 mg, 0,54 mmol, 0,10 equiv.), Pd₂(dba)₃ (248,4 mg, 0,27 mmol, 0,05 equiv.) y NaOt-Bu (1,62 g, 16,88 mmol, 3,00 equiv.) en tolueno (15 ml) se puso en un matraz de fondo redondo de 100 ml, se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite, a continuación se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (EP/AE (50: 1)) proporcionó 1,412 g (81%) de 4-(4-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo como un sólido amarillo.

10 LC-MS (ES, *m/z*): 293 [M+H]⁺

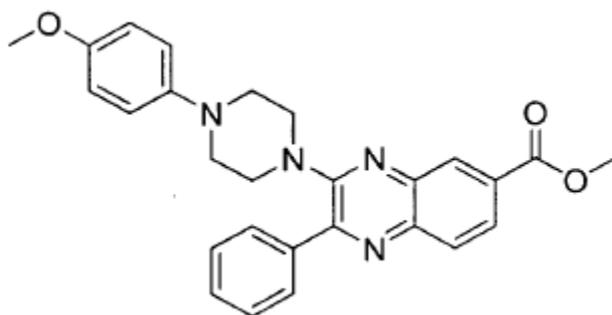
Etapa 2. 1-(4-metoxifenil)piperazina



Una solución de 4-(4-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo (1,412 g, 4,84 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (17 ml) y ácido trifluoroacético (6 ml) se puso en un matraz de fondo redondo de 50 ml y se agitó durante 2 h a 20°C en un baño de aceite. El pH de la solución se ajustó a 7-8 con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla resultante se concentró al vacío dando 0,92 g (65%) de 1-(4-metoxifenil)piperazina como un sólido amarillo vacío.

LC-MS (ES, *m/z*): 193 [M+H]⁺

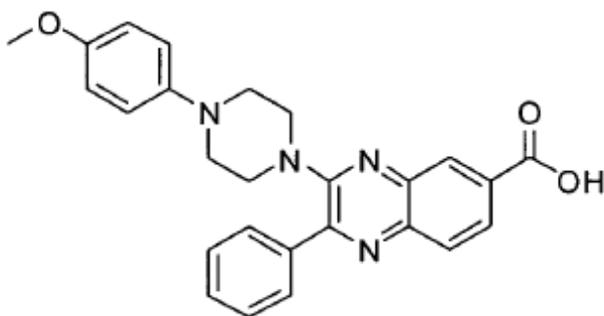
Etapa 3. 3-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo



Una solución de metil 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0,58 mmol, 1,00 equiv.), 1-(4-metoxifenil)piperazina (230,4 mg, 1,20 mmol, 2,00 equiv.) y DIEA (232,3 mg, 1,80 mmol, 3,00 equiv.) en DMF (6 ml) se puso en un tubo sellado de 20 ml y se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite, luego se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa dio 117,1 mg (42%) de 3-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, m/z): 455 [M+H]⁺

Etapla 4. Ácido 3-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



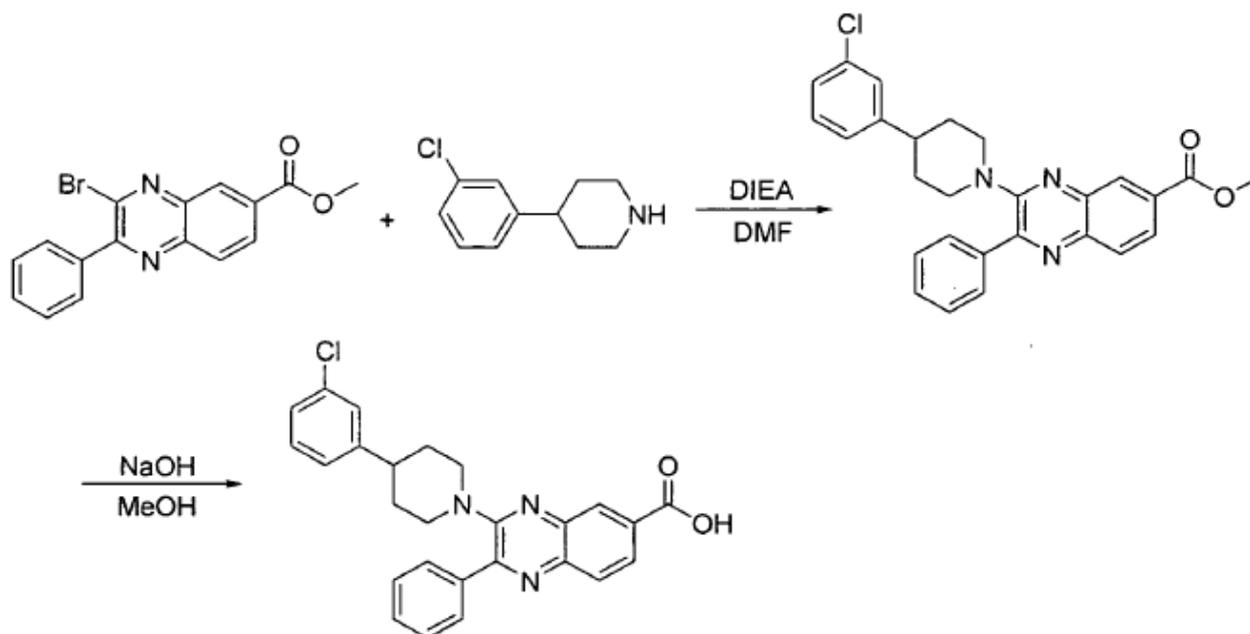
10 Una solución de 3-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (117,1 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv.) e hidróxido de sodio (51,6 mg, 1,29 mmol, 5,00 equiv) en metanol (15 ml) se puso en un matraz de fondo redondo de 50 ml y se agitó durante 5 h a 50°C en un baño de aceite. La solución se ajustó a un pH de 3-4 con ácido clorhídrico 1 N, y a continuación se concentró al vacío. Los sólidos resultantes se lavaron con metanol dando 80 mg (70%) de ácido 3-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, m/z): 441 [M+H]⁺

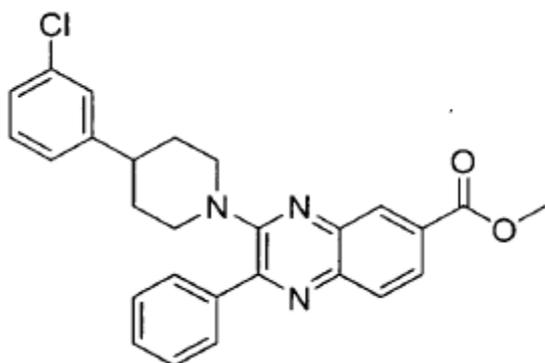
¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm) δ 13,330 (1H, s), 8,331 (1H, s), 8,019 (4H, s), 7,579, 7,557 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 6,922-6,802 (4H, q, $J = 9$ Hz), 3,683 (4H, s), 3,068 (4H, s).

Ejemplo 10

20 Ácido 3-(4-(3-clorofenil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



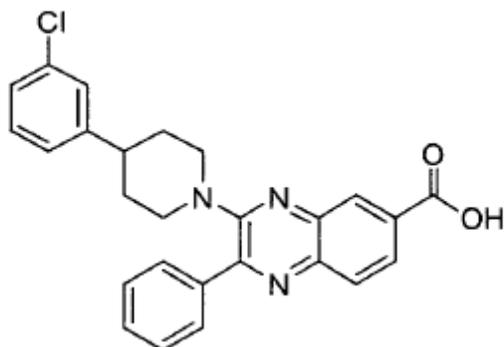
Etapa 1. 3-(4-(3-clorofenil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo



Una solución de 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.), 4-(3-clorofenil)-piperidina (204,2 mg, 0,88 mmol, 2,00 equiv.) y DIEA (194,8 mg, 1,51 mmol, 5,00 equiv.) en DMF (4 ml) se puso en un tubo sellado de 8 ml y se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de agua, a continuación se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo (1:100)) produjo 143,5 mg (64%) de 3-(4-(3-clorofenil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

10 LC-MS (ES, m/z): 457 [M+H]⁺

Etapa 2. Ácido 3-(4-(3-clorofenil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



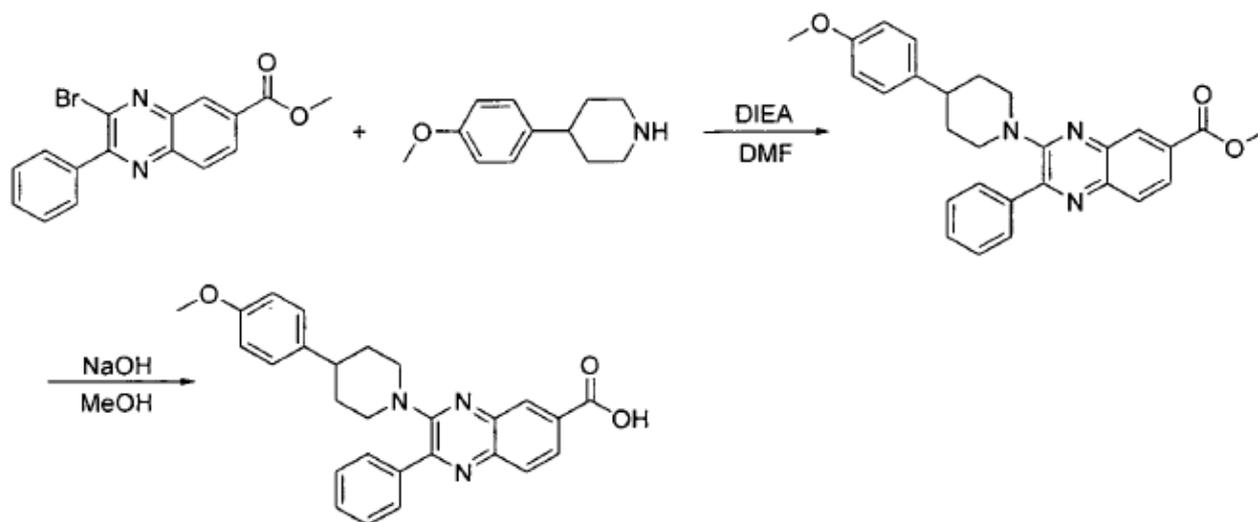
5 A una solución de 3-(4-(3-clorofenil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (143,5 mg, 0,29 mmol, 1,00 equiv, 91%) en metanol (15 ml) se añadió gota a gota con agitación una solución de hidróxido de sodio (62,8 mg, 1,57 mmol, 5,00 equiv.) en agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite, luego se concentró al vacío. Los sólidos resultantes se lavaron con metanol dando 44 mg (34%) de ácido 3-(4-(3-clorofenil)-piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, m/z): 443 $[M+H]^+$

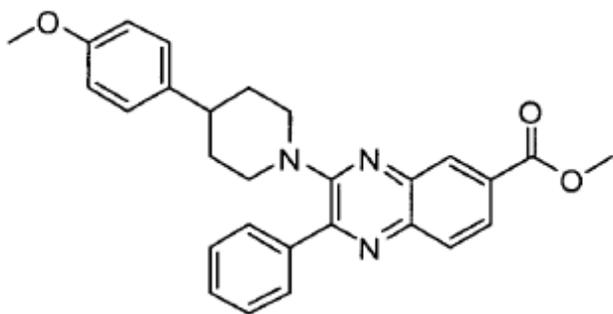
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, ppm) δ 13,272 (1H, s), 8,312 (1H, s), 8,050-8,000 (4H, t), 7,611-7,528 (3H, t), 7,370-7,228 (4H, m) 3,941-3,864 (2H, t), 2,907-2,717 (3H, m), 1,738-1,631 (4H, t).

10 Ejemplo 11

Ácido 3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



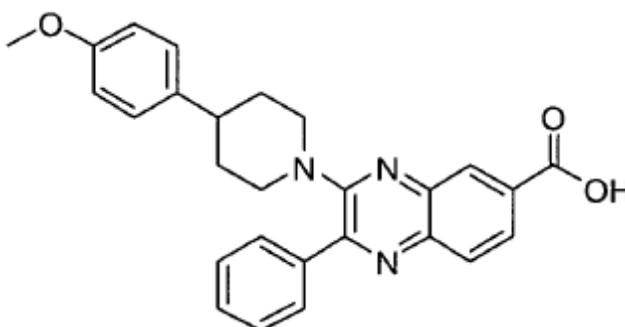
Etapa 1. 3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo



Una solución de 3-cloro-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,50 mmol, 1,00 equiv.), 4-(4-metoxifenil)-piperidina (191 mg, 1,00 mmol, 2,00 equiv.) y DIEA (194,8 mg, 1,51 mmol, 5,00 equiv.) en DMF (4 ml) se puso en un tubo sellado de 8 ml y se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de agua y la mezcla resultante se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo (1:50)) proporcionó 179,6 mg (63%) de 3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, m/z): 454 [M+H]⁺

Etapla 2. Ácido 3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



10

A una solución de 3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (179,6 mg, 0,36 mmol, 1,00 equiv, 90%) en metanol (17 ml) se añadió gota a gota con agitación una solución de hidróxido de sodio (80 mg, 2,00 mmol, 5,00 equiv.) en agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante 7 h a 50°C en un baño de aceite, a continuación, el pH de la solución se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla resultante se concentró al vacío, seguido de lavado con metanol obteniéndose 81,9 mg (50%) de 3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido de color amarillo.

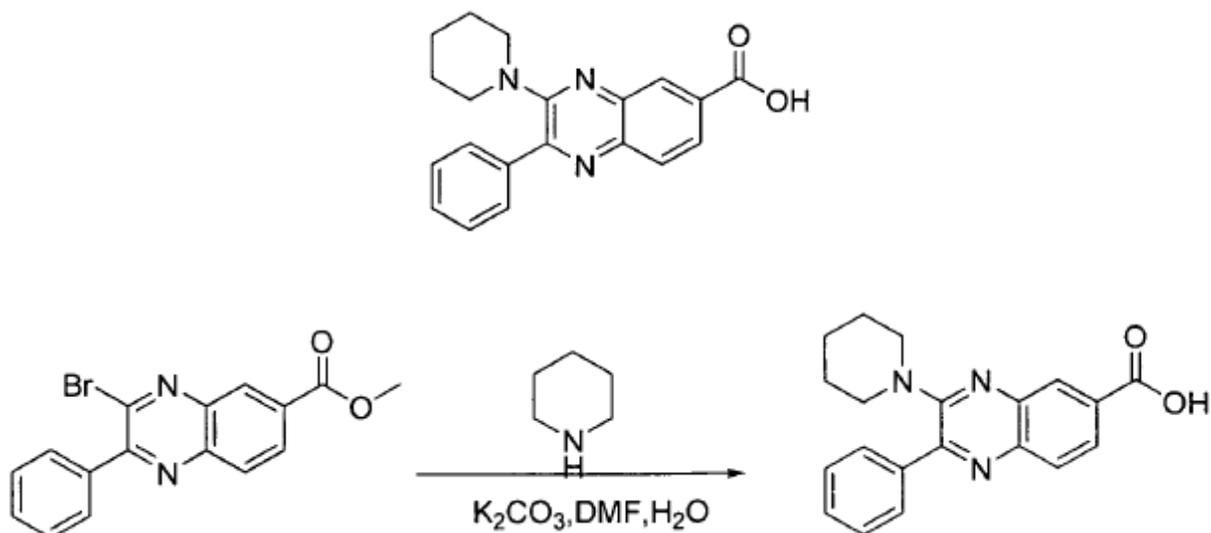
LC-MS (ES, m/z) 440 [M+H]⁺

¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm) δ 8,302 (1H, s), 8,035-7,991 (4H, m), 7,607-7,519 (3H, m), 7,177, 7,148 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,873-6,844 (2H, d, J = 8,7 Hz), 3,889,3,846 (2H, d, J = 12,9 Hz), 3,717 (3H, s), 2,899-2,825 (2H, t), 2,661-2,610 (1H, t), 1,732-1,619 (4H, m).

20

Ejemplo 12

Ácido 2-fenil-3-(piperidin-1-il) quinoxalina-6-carboxílico



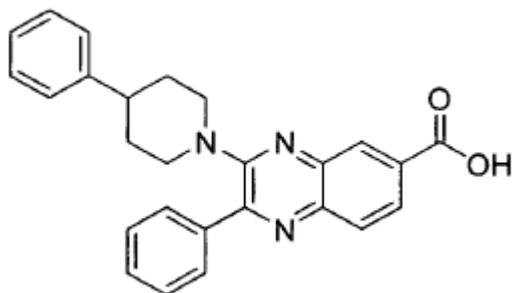
5 En un tubo sellado de 8 ml, se colocaron una solución de 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0,58 mmol, 1,00 equiv.), piperidina (149 mg, 1,75 mmol, 3,01 equiv.), carbonato potásico (404 mg, 2,93 mmol, 5,02 equiv.), H₂O (1 ml) y DMF (3 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 20 ml de H₂O. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 5 con ácido clorhídrico (1 mol/l). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron en una estufa a presión reducida. Esto produjo 105 mg (54%) de ácido 2-fenil-3-(piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

10 LC-MS: (ES, *m/z*): 334 [M+H]⁺

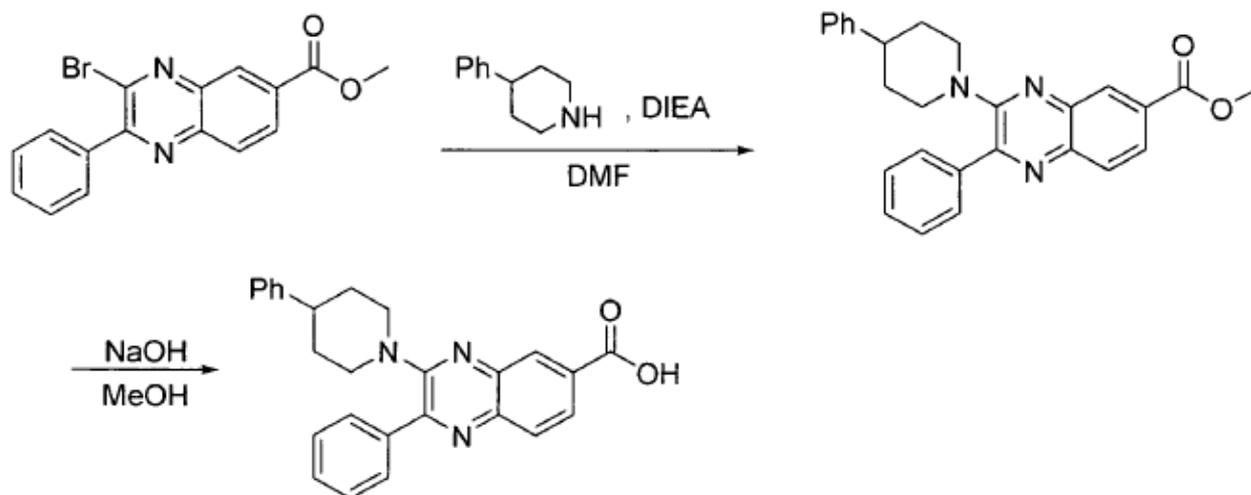
¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,28 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,02-7,94 (m, 4H), 7,60-7,52 (m, 3H), 3,22 (s, 4H), 1,53 (s, 6H).

Ejemplo 13

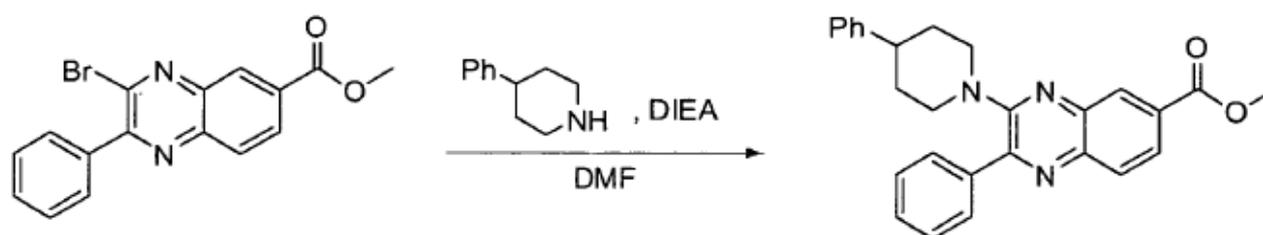
Ácido 2-fenil-3-(4-fenilpiperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico



15



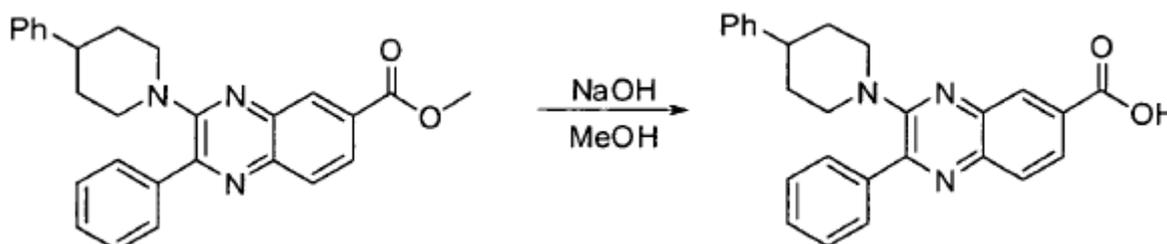
Etapa 1. 2-fenil-3-(4-fenilpiperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo



5 En un tubo sellado de 8 ml, se puso 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.), 4-fenilpiperidina (141,68 mg, 0,88 mmol, 2,00 equiv.), DIEA (170,3 mg, 1,32 mmol, 3,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (4 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con EP/AE (100:1). Esto produjo 92,9 mg (49%) de 2-fenil-3-(4-fenilpiperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 424 $[M+H]^+$

10 Etapa 2. Ácido 2-fenil-3-(4-fenilpiperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico



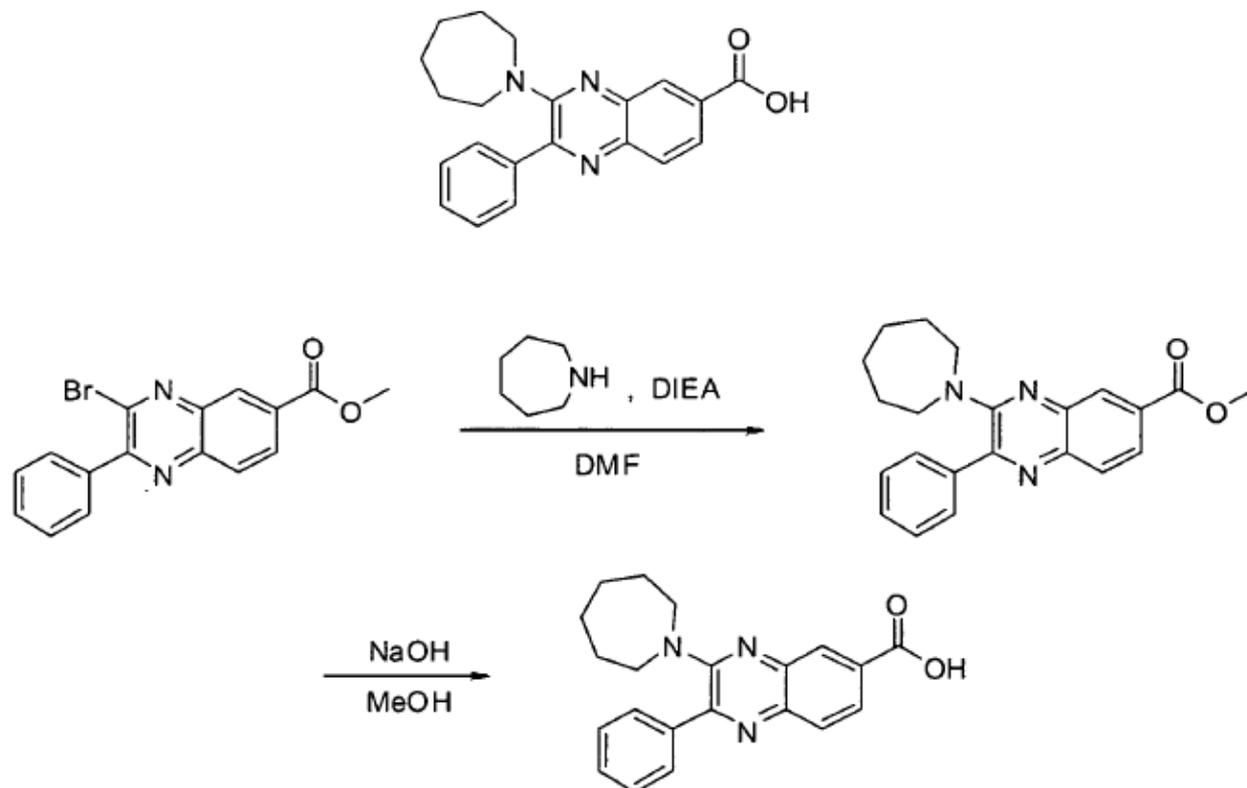
15 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 2-fenil-3-(4-fenilpiperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (92,9 mg, 0,22 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (15 ml), una solución de hidróxido de sodio (44 mg, 1,10 mmol, 5,00 equiv.) en agua (1,5 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite. El valor del pH de la solución se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla resultante se lavó con metanol. Esto produjo 85 mg (93%) de ácido 2-fenil-3-(4-fenilpiperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 410 $[M+H]^+$

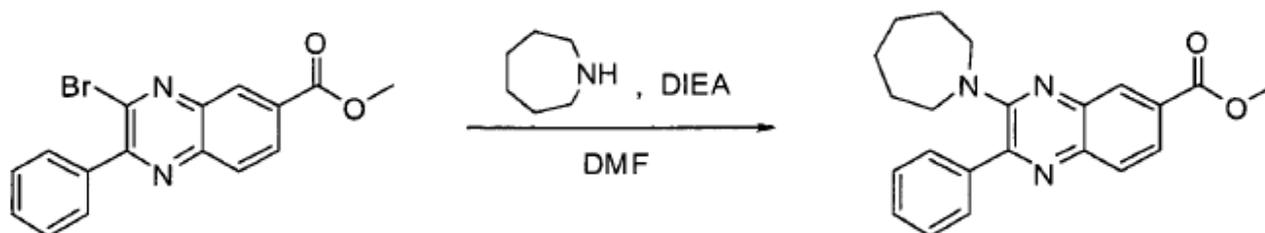
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, ppm): δ 13,291 (1H, s), 8,311 (1H, s), 8,041-7,942 (4H, m), 7,611-7,503 (3H, m), 7,336-7,179 (5H, m), 3,903, 3,861 (2H, d, $J = 12,6$ Hz), 2,918-2,844 (2H, t), 2,708-2,676 (1H, t), 1,733-1,628 (4H, m)

Ejemplo 14

5 Ácido 3-(azepan-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



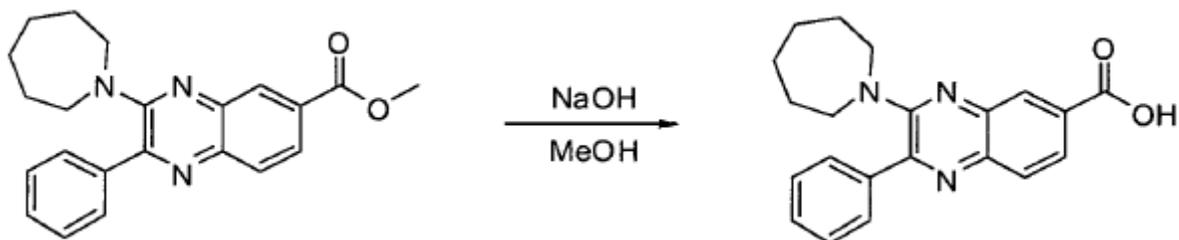
Etapa 1. 3-(azepan-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo



En un tubo sellado de 8 ml, se puso 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.), HMI (87,27 mg, 0,88 mmol, 2,00 equiv.), DIEA (170,3 mg, 1,32 mmol, 3,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (4 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). Esto produjo 132,4 mg (81%) de 3-(azepan-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

15 LC-MS: (ES, m/z): 362 $[M+H]^+$

Etapa 2. Ácido 3-(azepan-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



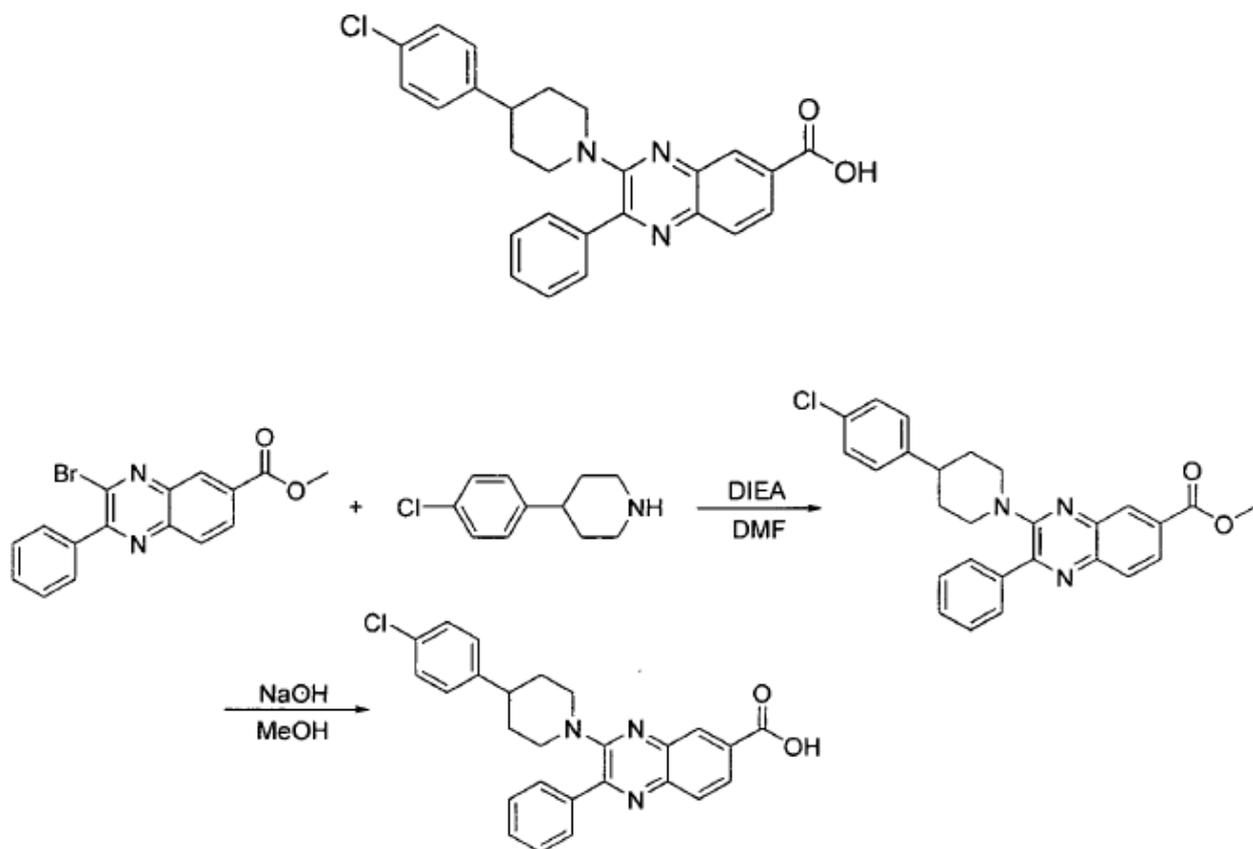
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(azepan-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (132,4 mg, 0,37 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (15 ml), una solución de hidróxido de sodio (73,4 mg, 1,83 mmol, 5,00 equiv.) en agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite. El valor del pH de la solución se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla resultante se lavó con metanol. Esto produjo 80 mg (61%) de ácido 3-(azepan-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 347 $[M+H]^+$

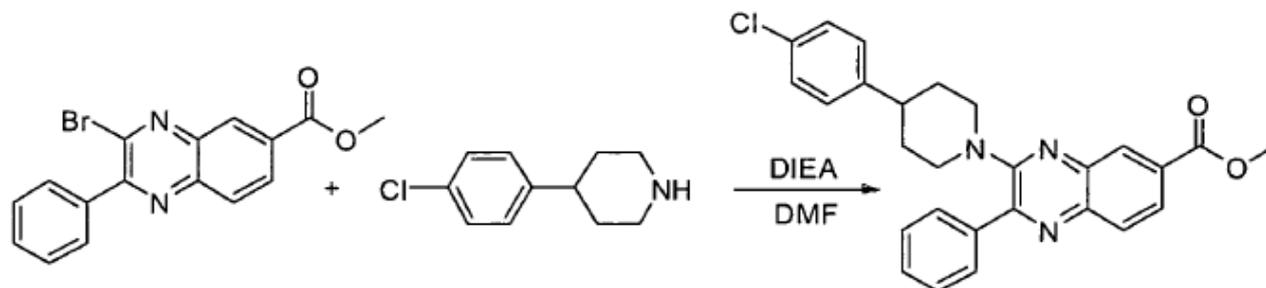
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, ppm): δ 13,204 (1H, s), 8,233 (1H, s), 7,939-7,873 (2H, m), 7,743-7,712 (2H, m), 7,565-7,493 (3H, m), 3,446-3,408 (4H, t), 1,624 (4H, s), 1,407 (4H, s).

Ejemplo 15

Ácido 3-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



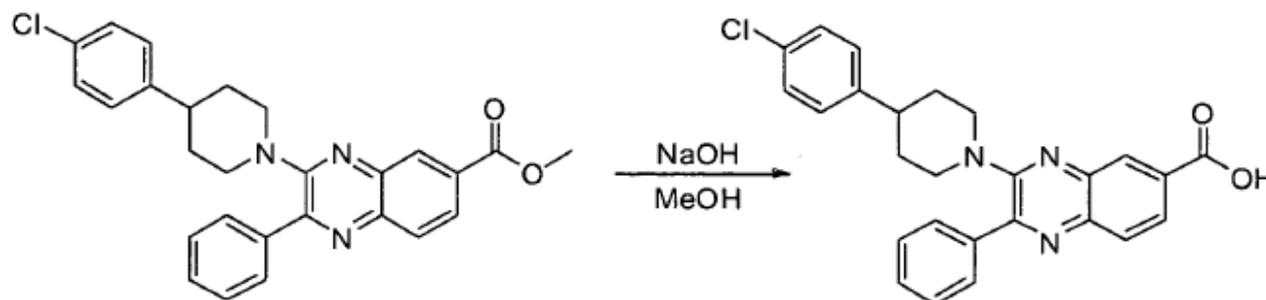
Etapa 1. 3-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo



En un tubo sellado de 8 ml, se puso 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.), 4-(4-clorofenil)piperidina (204,2 mg, 0,88 mmol, 2,00 equiv.), DIEA (170,3 mg, 1,32 mmol, 3,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (4 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. A continuación, se inactivó la reacción mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con 6x15 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto produjo 146,2 mg (71%) de 3-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

10 LC-MS: (ES, m/z): 458 $[M+H]^+$

Etapas 2. Ácido 3-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



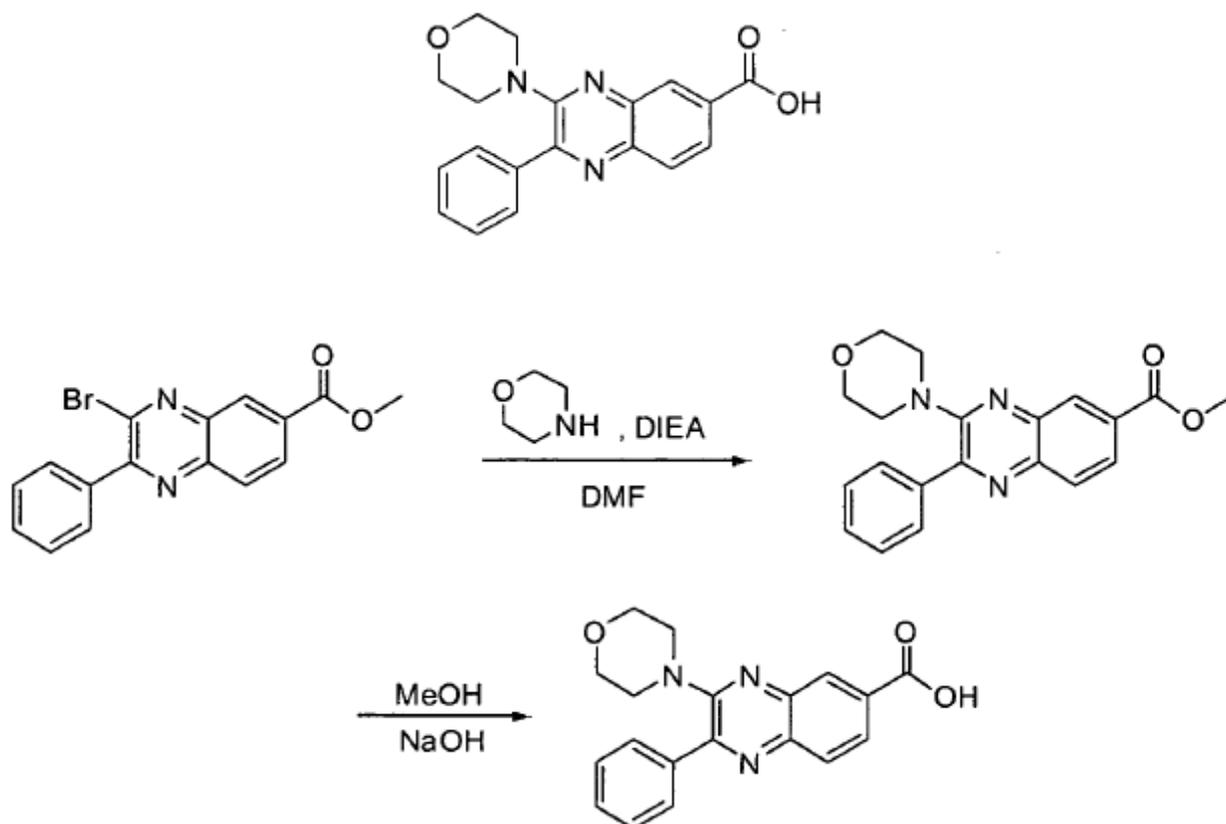
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (146,2 mg, 0,32 mmol, 1,00 equiv.) en MeOH/THF (1:1) (16 ml), una solución de hidróxido de sodio (64 mg, 1,60 mmol, 5,00 equiv.) en agua (1,5 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite. El valor del pH de la solución se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla resultante se lavó con metanol. El sólido se disolvió en DMF y se envió para HPLC preparativa para purificación. Esto produjo 49 mg (35%) de ácido 3-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

20 LC-MS: (ES, m/z): 444 $[M+H]^+$

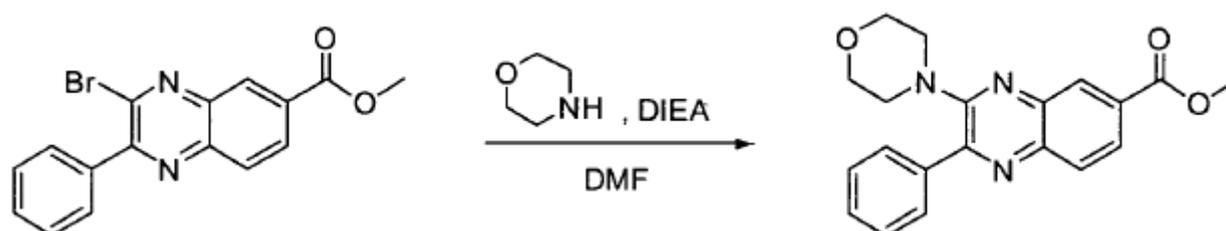
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, ppm): δ 13,264 (1H, s), 8,313 (1H, s), 8,046-8,004 (4H, t), 7,586-7,530 (3H, t), 7,377-7,280 (4H, m), 3,902, 3,861 (2H, d, $J = 12,3$ Hz), 2,916-2,842 (3H, t), 2,514 (1H, s), 1,721-1,644 (4H, t).

Ejemplo 16

Ácido 3-morfolino-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



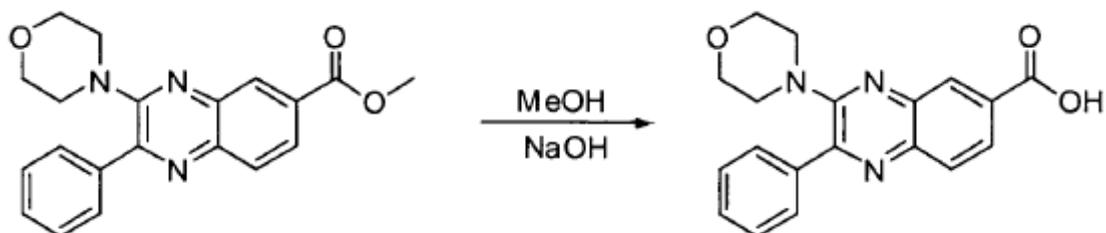
Etapa 1. 3-morfolino-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo



5 En un tubo sellado de 8 ml, se puso una solución de 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (4 ml), morfolina (76,6 mg, 0,88 mmol, 2,00 equiv.), DIEA (170,3 mg, 1,32 mmol, 3,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto produjo 136,4 mg (86%) de 3-morfolino-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

10 LC-MS: (ES, m/z): 350 $[M+H]^+$

Etapa 2. Ácido 3-morfolino-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



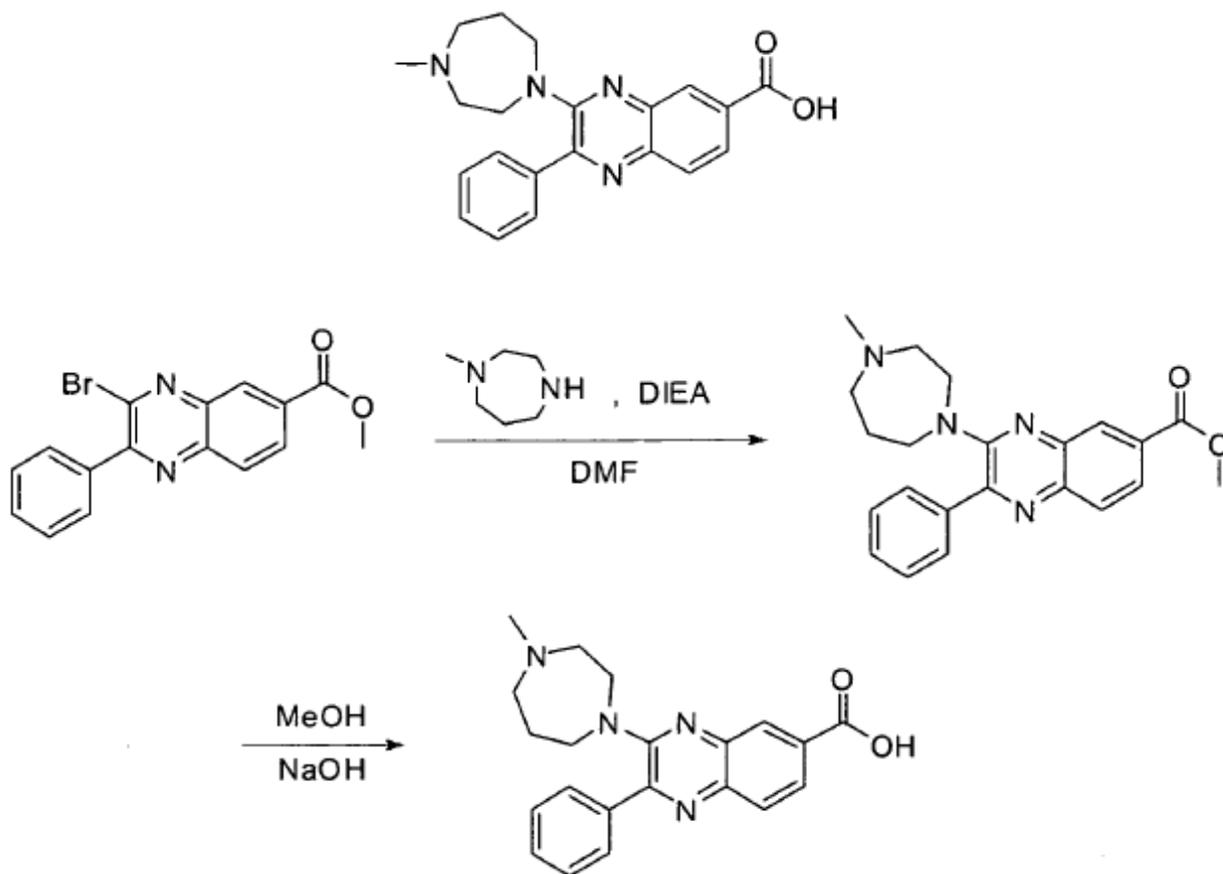
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-morfolino-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (136,4 mg, 0,39 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (12 ml), una solución de hidróxido de sodio (78,2 mg, 1,96 mmol, 5,00 equiv.) en agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite. El valor del pH de la solución se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla resultante se envió para HPLC preparativa. Esto produjo 56 mg (41%) de ácido 3-morfolino-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 336 $[M+H]^+$

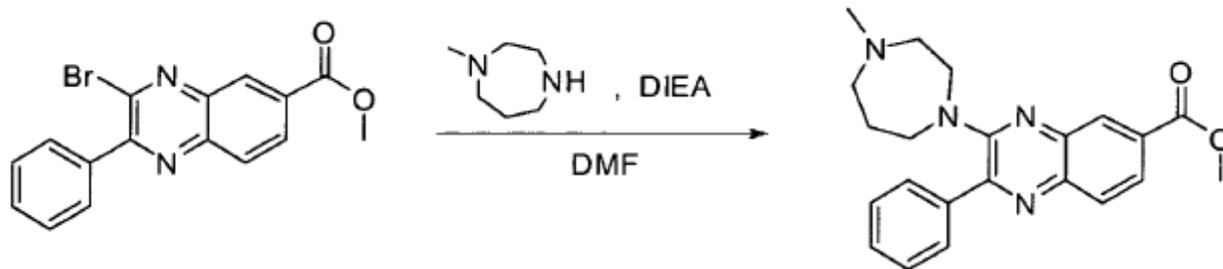
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,323 (s, 1H), 8,026-7,995 (m, 4H), 7,609-7,537 (m, 3H), 3,652-3,622 (t, $J=9$ Hz, 4H), 3,247-3,233 (d, $J=4,2$ Hz, 4H).

Ejemplo 17

Ácido 3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



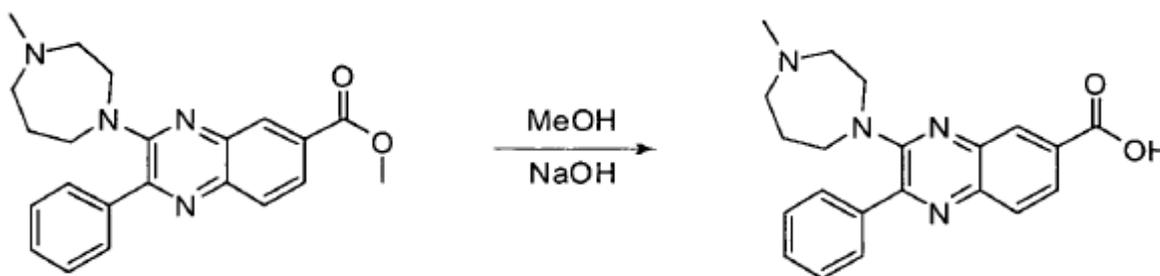
15 Etapa 1. 3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo



5 En un tubo sellado de 8 ml, se puso una solución de 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (4 ml), 1-metil-1,4-diazepan (100,3 mg, 0,88 mmol, 2,00 equiv.), DIEA (170,3 mg, 1,32 mmol, 3,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1). Esto produjo 126,6 mg (77%) de 3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un aceite amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 377 [M+H]⁺

Etapas 2. Ácido 3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



10

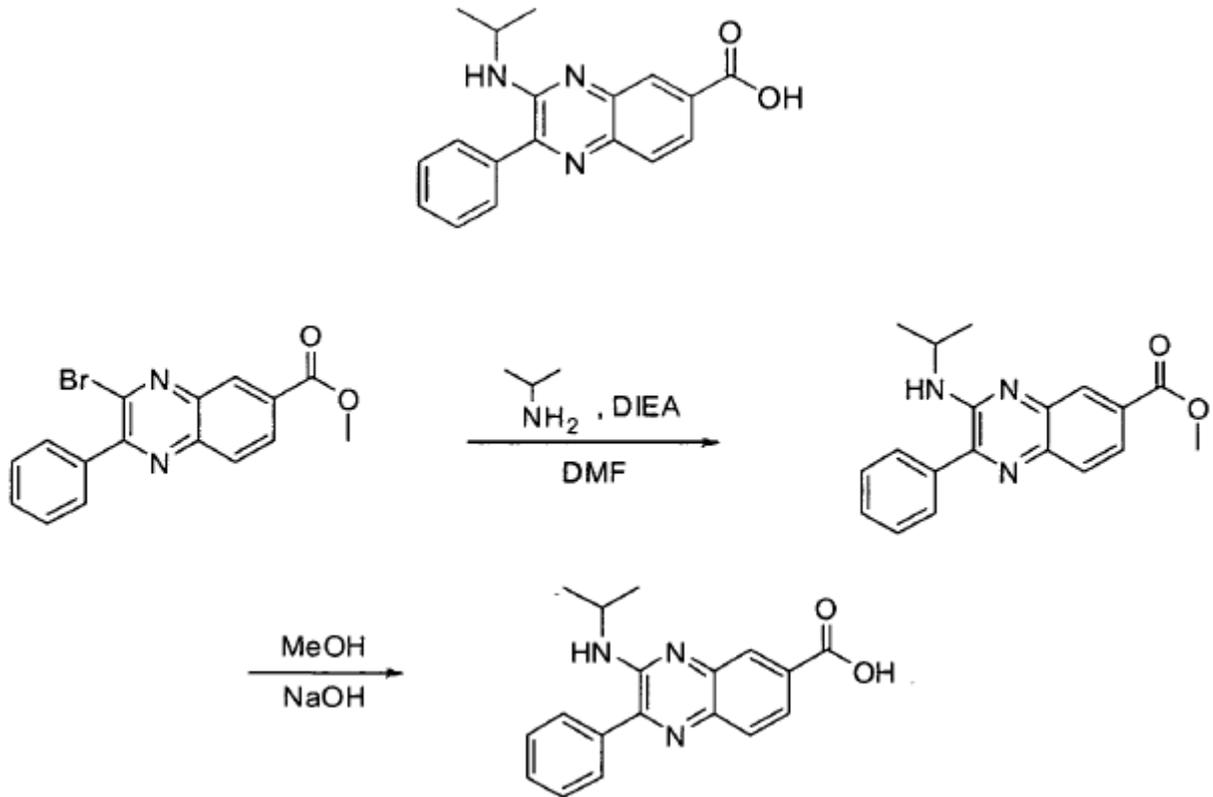
15 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (126,6 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (12 ml), una solución de hidróxido de sodio (72,6 mg, 1,81 mmol, 5,00 equiv.) en agua (2,5 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite. El valor del pH de la solución se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla resultante se envió para HPLC preparativa. Esto produjo 46 mg (38%) de ácido 3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 363 [M+H]⁺

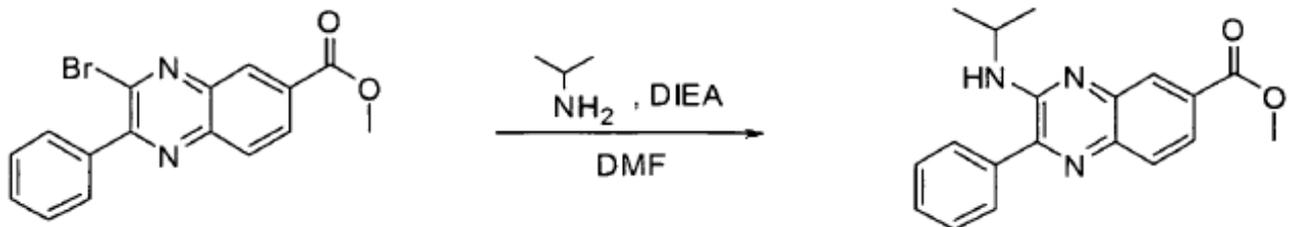
20 ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 8,470-8,465 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,102-8,068 (m, 1H), 7,994-7,965 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,807-7,776 (m, 2H), 7,588-7,523 (m, 2H), 3,620 (s, 2H), 3,250-3,177 (m, 2H), 2,906 (s, 3H), 2,069 (s, 2H), 1,338-1,289 (t, $J = 14,7$ Hz, 4H).

Ejemplo 18

Ácido 3-(isopropilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



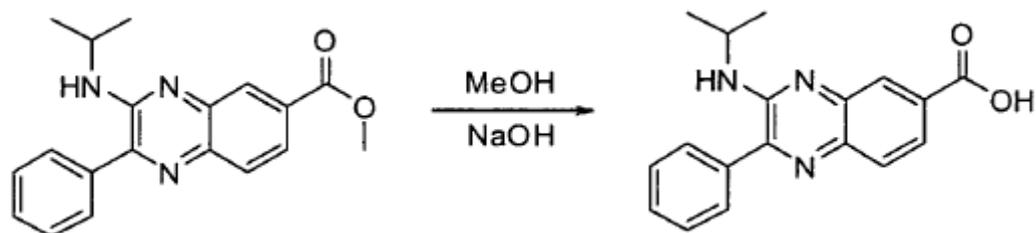
Etapa 1. 3-(isopropilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo



5 En un tubo sellado de 8 ml, se puso una solución de 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,29 mmol, 1,00 equiv, 99%) en N,N-dimetilformamida (4 ml), propan-2-amina (34,5 mg, 0,58 mmol, 2,00 equiv.), DIEA (112,23 mg, 0,87 mmol, 3,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto produjo 95,6 mg (100%) de 3-(isopropilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, *m/z*): 322 [M+H]⁺

10 Etapa 2. Ácido 3-(isopropilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



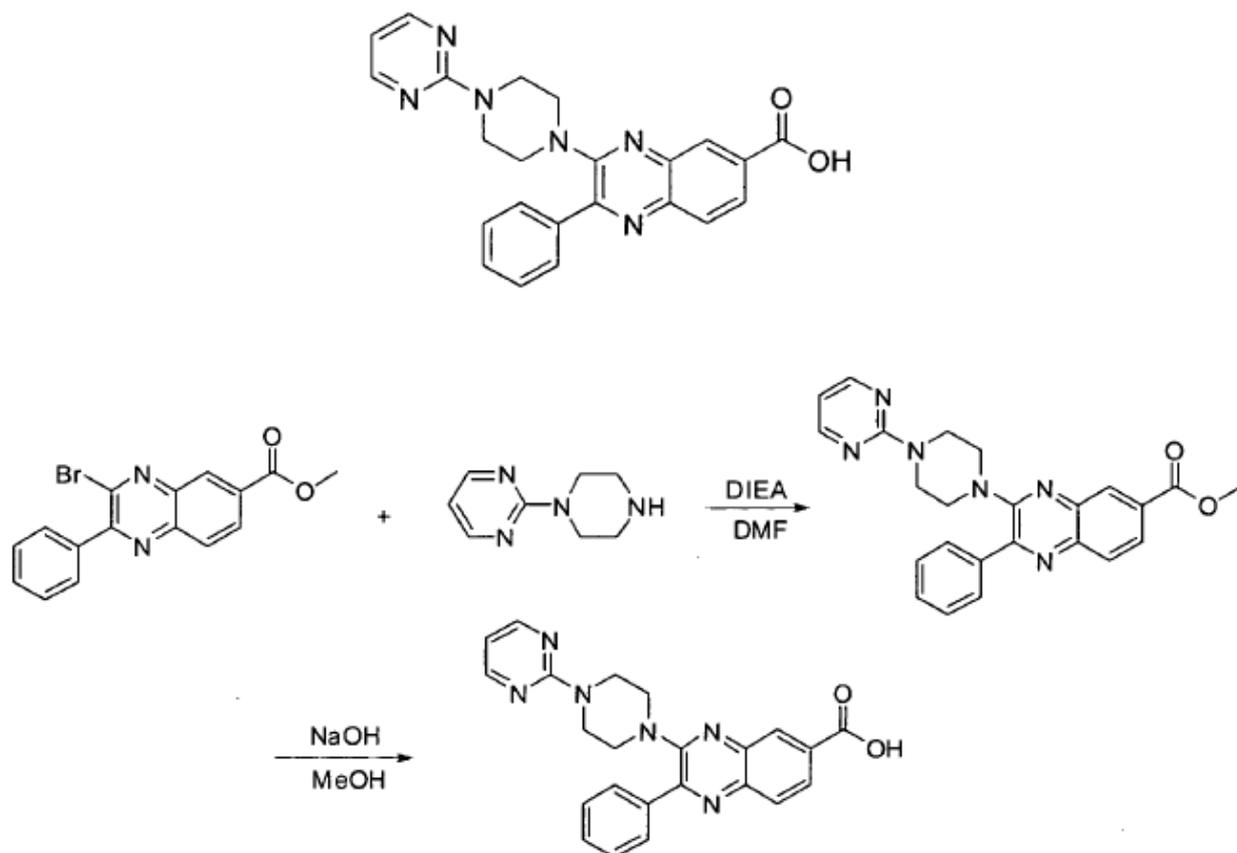
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(isopropilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (95,6 mg, 0,30 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (19 ml). Esto fue seguido de la adición gota a gota de una solución de hidróxido de sodio (60 mg, 1,50 mmol, 5,00 equiv.) en agua (3 ml) con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se envió para HPLC preparativa para obtener el producto. Esto produjo 55 mg (58%) de ácido 3-(isopropilamino)-2-fenil-quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 308 $[M+H]^+$

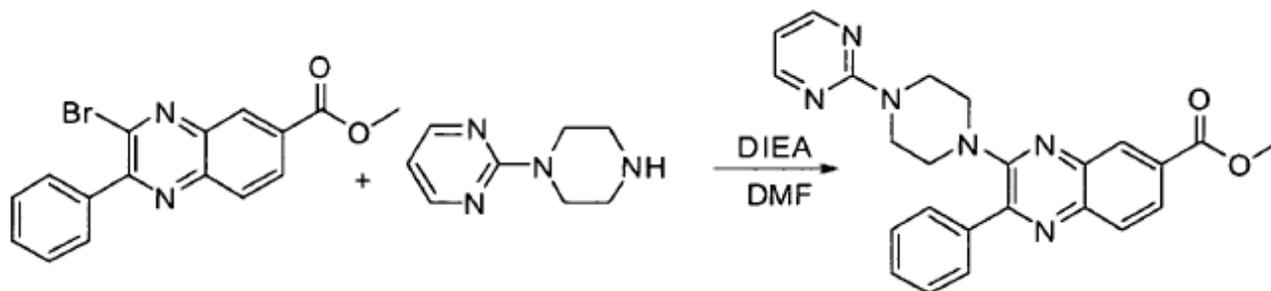
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 8,624 (s, 1H), 8,091-8,057 (m, 2H), 7,881-7,550 (m, 3H), 7,678-7,601 (m, 3H), 5,283 (s, 1H), 4,541-4,521 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 1,333-1,312 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H).

Ejemplo 19

Ácido 2-fenil-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico



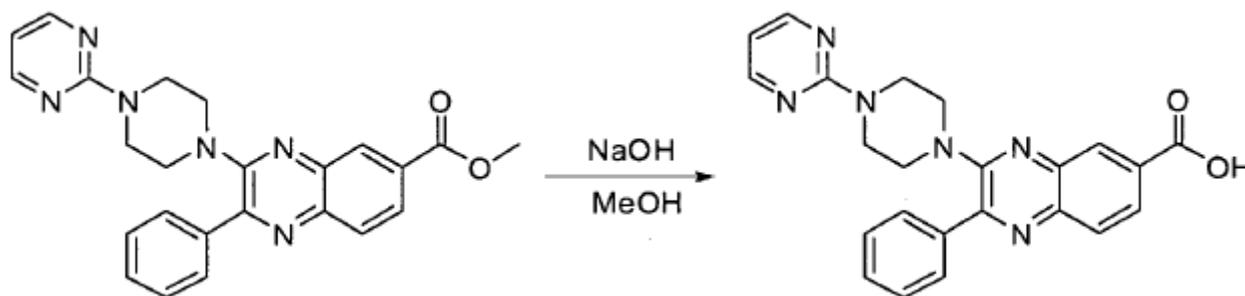
Etapa 1. 2-fenil-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo



En un tubo sellado de 8 ml, se puso 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.), 2-(piperazin-1-il)pirimidina (144,3 mg, 0,88 mmol, 2,00 equiv.), DIEA (170,3 mg, 1,32 mmol, 3,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (3 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto produjo 192 mg (95%) de 2-fenil-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 427 [M+H]⁺

Eta 2. Ácido 2-fenil-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico



10

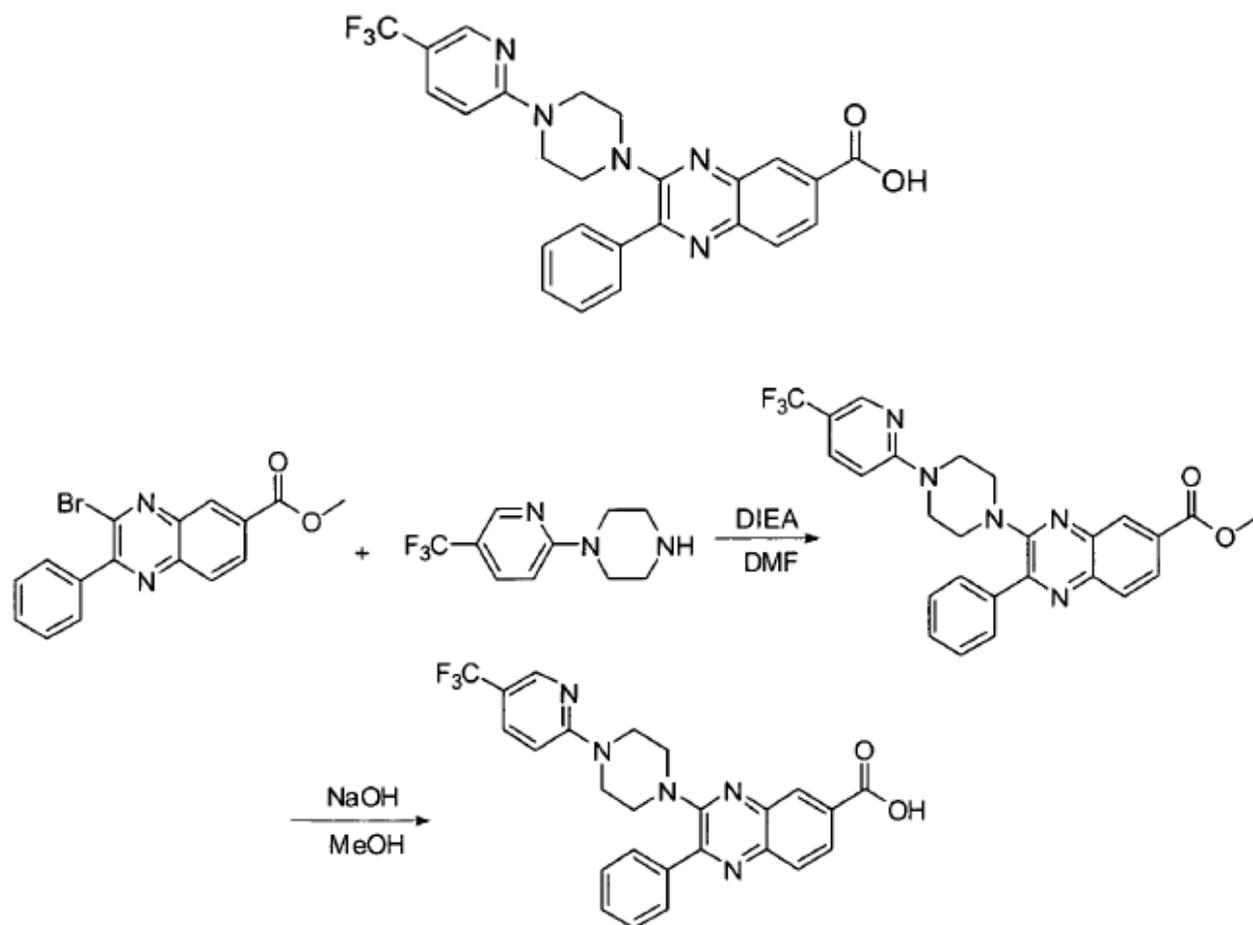
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 2-fenil-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (192 mg, 0,41 mmol, 1,00 equiv, 90%) en metanol (10 ml), una solución de hidróxido de sodio (80 mg, 2,00 mmol, 5,00 equiv.) en agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla resultante se lavó con metanol. Esto produjo 80 mg (47%) de ácido 2-fenil-3-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 413 [M+H]⁺

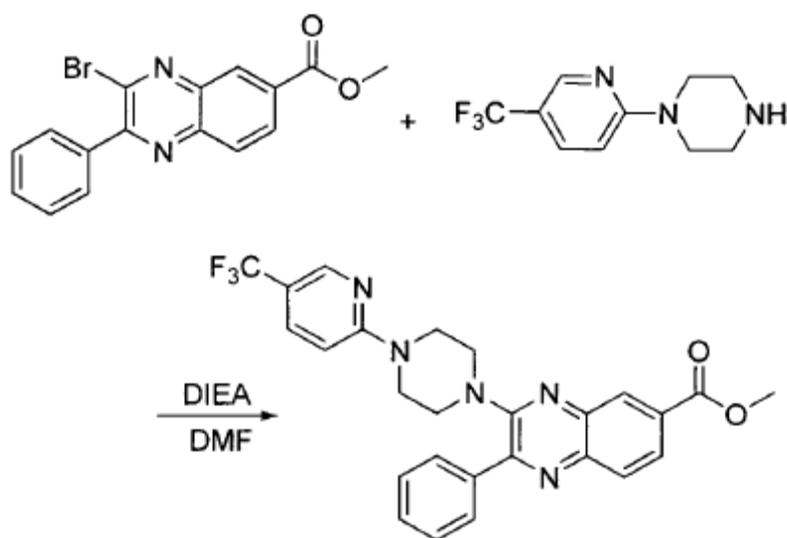
¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 13,275 (s, 1H), 8,389-8,336 (t, 3H), 8,062-8,026 (t, 4H), 7,609-7,571 (t, 3H), 6,685-6,654 (t, 1H), 3,774 (s, 4H).

20 Ejemplo 20

Ácido 2-fenil-3-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico



Etapa 1. 2-fenil-3-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo

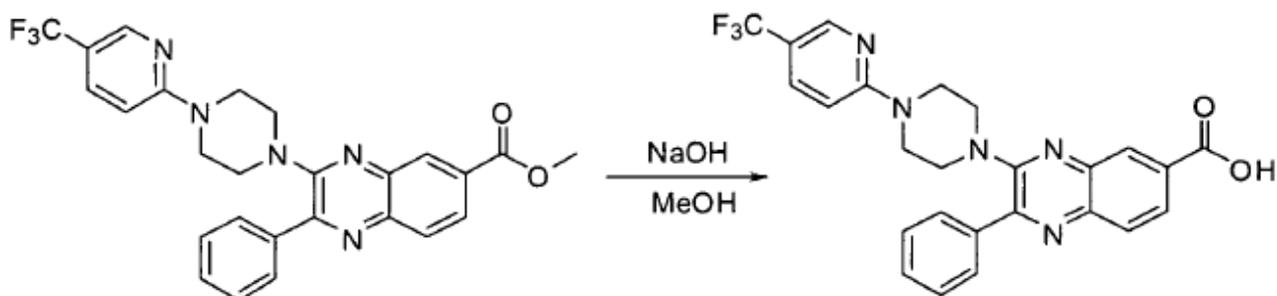


5 En un tubo sellado de 8 ml, se puso 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.), 1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazina (203,28 mg, 0,88 mmol, 2,00 equiv.), DIEA (170,3 mg, 1,32 mmol,

3,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (3 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con 4x30 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron por filtración. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto produjo 210,8 mg (97%) de 2-fenil-3-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 494 [M+H]⁺

Etapa 2. Ácido 2-fenil-3-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico



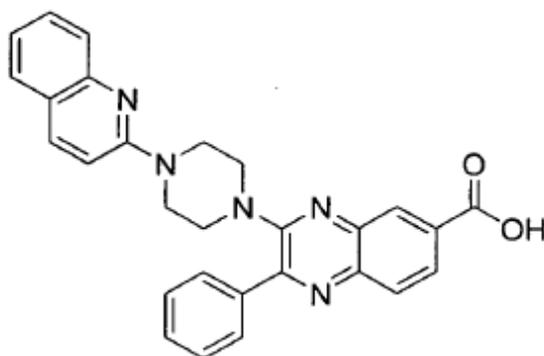
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 2-fenil-3-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (210,8 mg, 0,43 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (15 ml). A esto siguió la adición de una solución de hidróxido de sodio (85,5 mg, 2,14 mmol, 5,00 equiv.) en agua (1,5 ml), que se añadió gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite. El valor del pH de la solución se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se concentró al vacío. La mezcla resultante se lavó con metanol. Esto produjo 78 mg (38%) de ácido 2-fenil-3-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

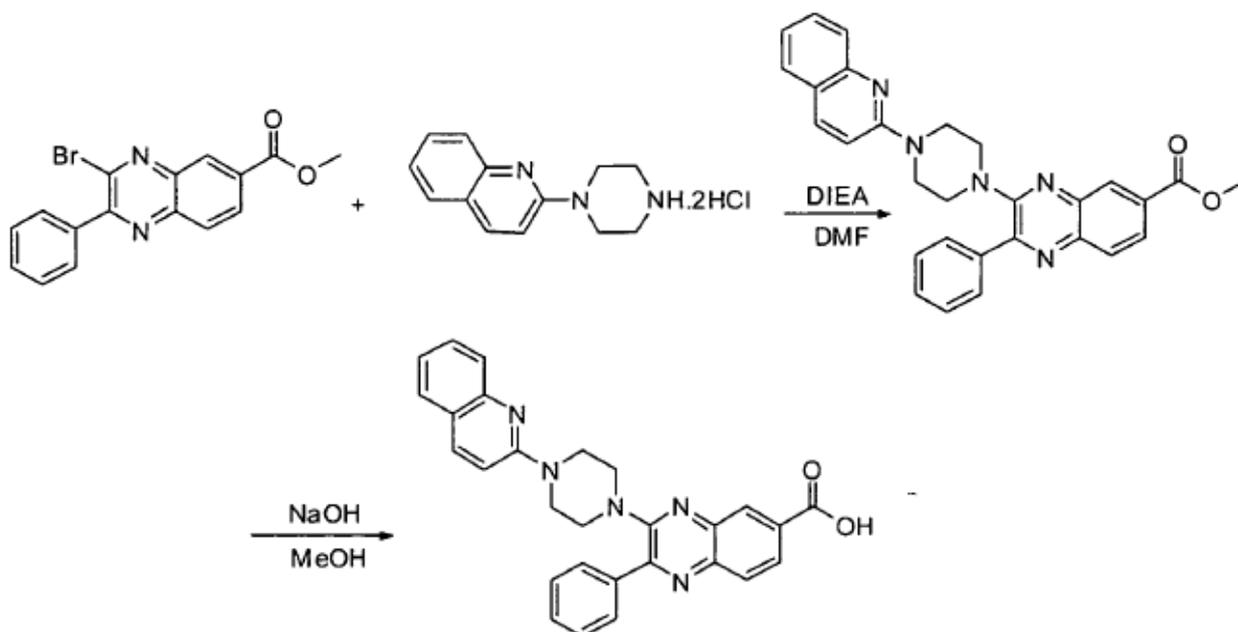
LC-MS: (ES, m/z) 480 [M+H]⁺

¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 13,310 (s, 1H), 8,425-8,337 (d, J = 26,4 Hz, 2H), 8,026 (s, 4H), 7,829-7,800 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,589-7,570 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 6,993-6,963 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,694 (s, 4H), 3,372 (s, 4H).

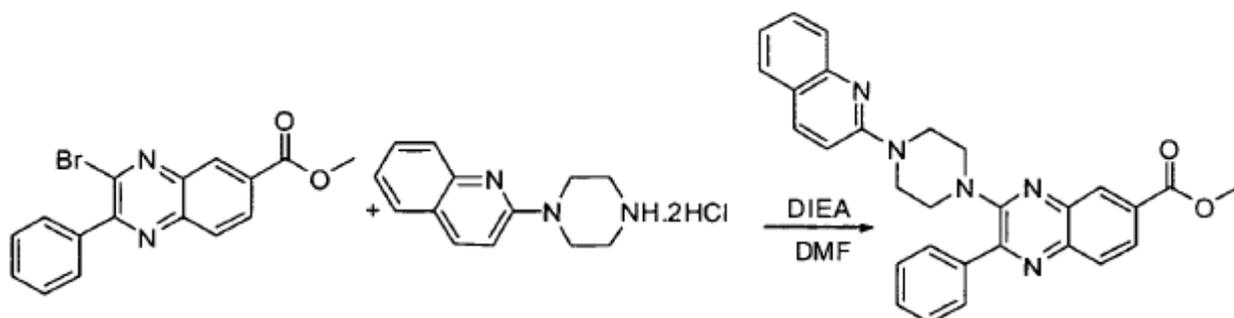
Ejemplo 21

20 Ácido 2-fenil-3-(4-(quinolin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico





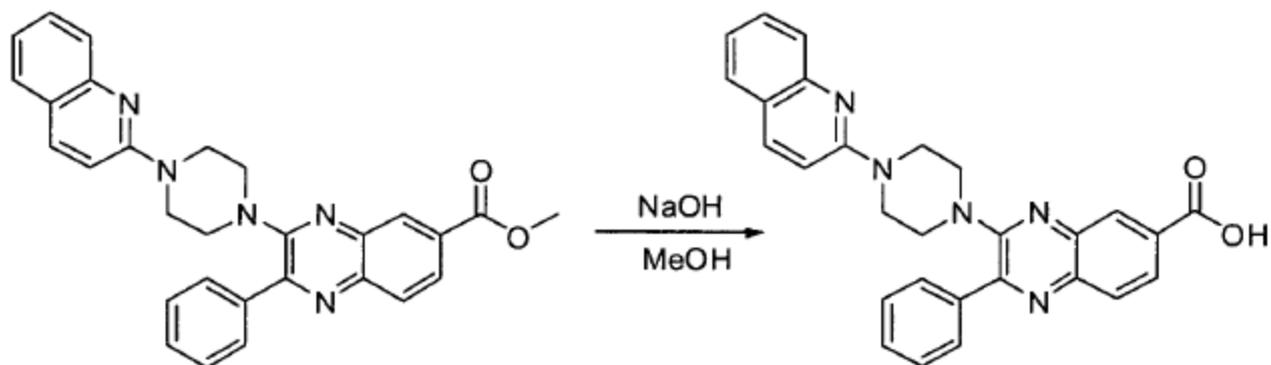
Etapa 1. 2-fenil-3-(4-(quinolin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo



En un tubo sellado de 8 ml, se puso 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.), dihidrocloruro de 3-(piperazin-1-il)isoquinolina (250,8 mg, 0,88 mmol, 2,00 equiv.), DIEA (170,3 mg, 1,32 mmol, 3,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (3 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con 4x30 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto produjo 216,6 mg (en bruto) de 3-(4-(isoquinolin-3-il)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, m/z): 476 $[M+H]^+$

Etapa 2. Ácido 3-(4-(isoquinolin-3-il)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



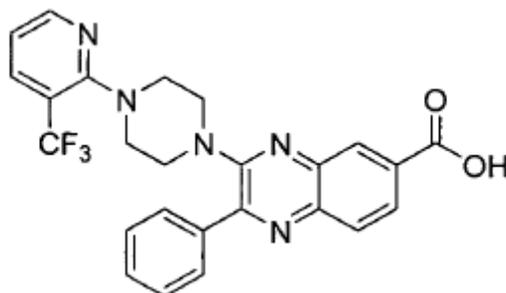
- En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(4-(isoquinolin-3-il)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (216,6 mg, 0,46 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (15 ml). A esto siguió la adición de una solución de hidróxido de sodio (91,2 mg, 2,28 mmol, 5,00 equiv.) en agua (2 ml), que se añadió gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite. El valor del pH de la solución se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla resultante se lavó con metanol. Esto produjo 56 mg (26%) de ácido 3-(4-(isoquinolin-3-il)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

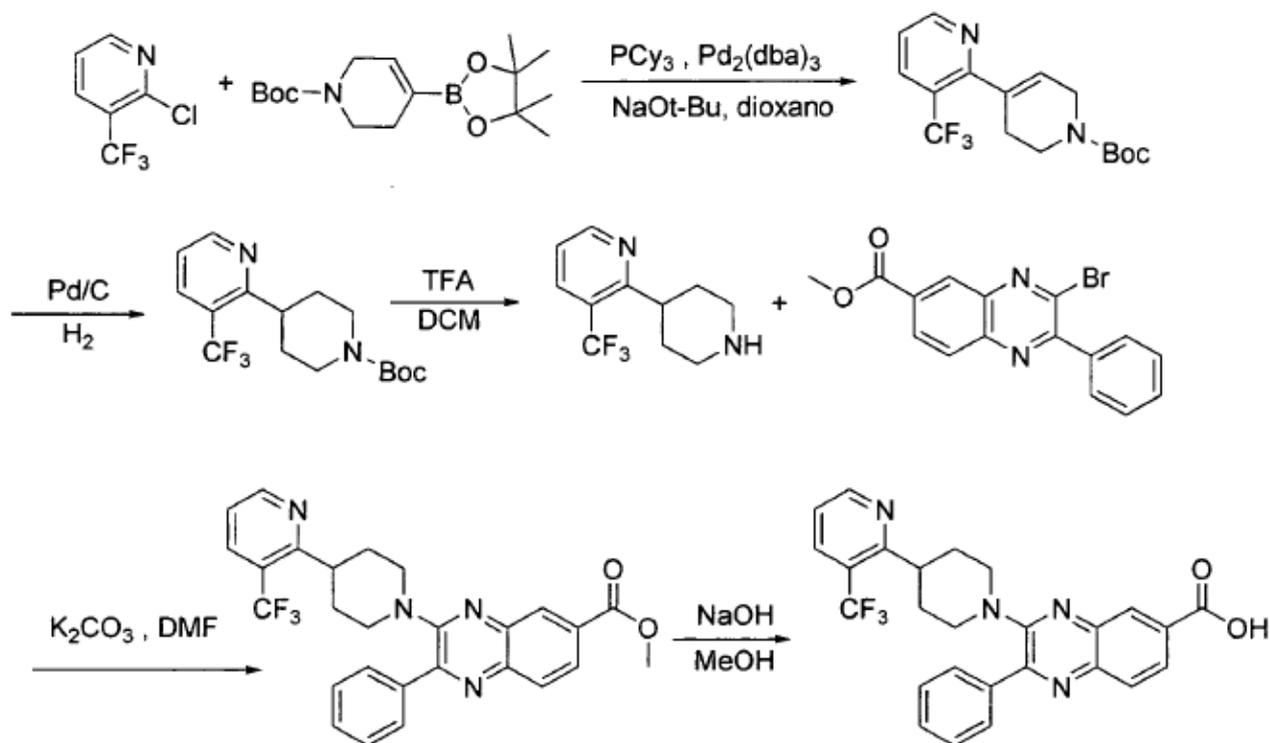
LC-MS: (ES, m/z): 462 $[M+H]^+$

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, ppm): 13,290 (s, 1H), 8,351 (s, 1H), 8,073-8,031 (m, 5H), 7,729-7,703 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,603 -7.513 (m, 5H), 7,284-7,223 (m, 2H), 3,755 (s, 4H), 3,411 (s, 4H).

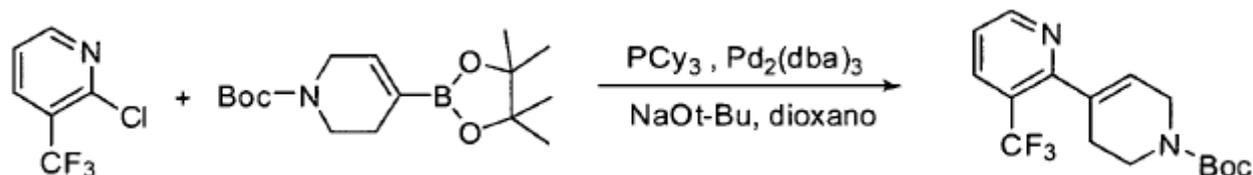
Ejemplo 22

Ácido 2-fenil-3-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico





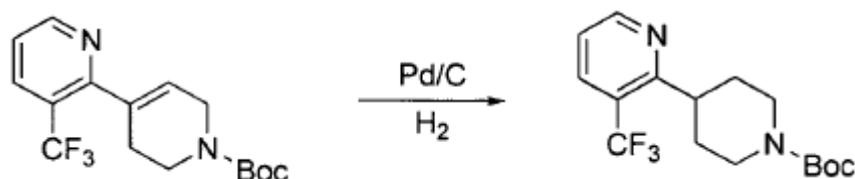
Etapa 1. 4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



- 5 En un tubo sellado de 20 ml se puso 2-cloro-3-(trifluorometil)piridina (500 mg, 2,76 mmol, 1,00 equiv.), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,705 g, 5,52 mmol, 2,00 equiv.), PCy₃ (216,4 mg, 0,77 mmol, 0,28 equiv.), Pd₂(dba)₃ (304,7 mg, 0,33 mmol, 0,12 equiv.), NaOt-Bu (828 mg, 8,28 mmol, 3,00 equiv.), dioxano (8 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con
- 10 EP/AE (10:1). Esto produjo 449,3 mg (46%) de 4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo.

LC-MS: (ES, *m/z*): 329 [M+H]⁺

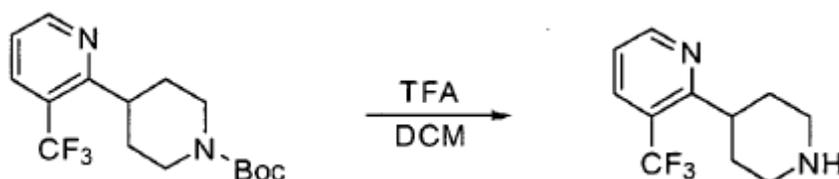
Etapa 2. 4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



En un matraz de fondo redondo de 50 ml se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de hidrógeno, se añadió una solución de 4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (449,3 mg, 1,27 mmol, 1,00 equiv, 93%) en metanol (20 ml) y carbono sobre paladio anhidro (134,8 mg). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto produjo 379,8 mg (87%) de 4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como aceite incoloro.

LC-MS: (ES, m/z): 331 [M+H]⁺

Etapa 3. 2-(4-piperidin-il)-3-(trifluorometil)piridina

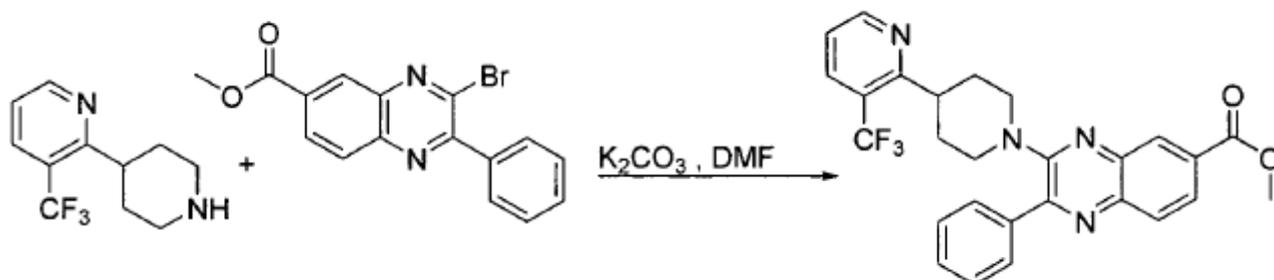


10

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (379,8 mg, 1,10 mmol, 1,00 equiv, 96%) en diclorometano (10 ml). A esto siguió la adición gota a gota de ácido trifluoroacético (5 ml) con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El valor del pH de la solución se ajustó a 8-9 con bicarbonato de sodio sat. La solución resultante se extrajo con 6x50 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto produjo 237,4 mg (93%) de 2-(piperidin-4-il)-3-(trifluorometil)piridina en forma de aceite de color amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 231 [M+H]⁺

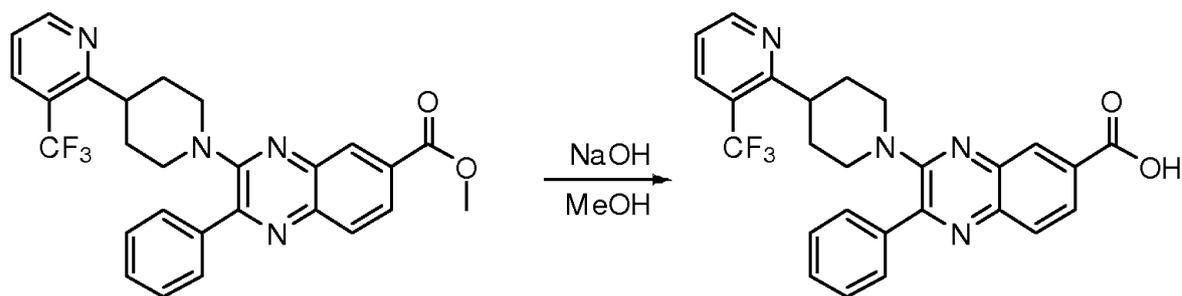
Etapa 4. 2-fenil-3-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo



20 En un tubo sellado de 8 ml, se puso 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (176,5 mg, 0,52 mmol, 1,00 equiv.), 2-(piperidin-4-il)-3-(trifluorometil)piridina (237,4 mg, 1,03 mmol, 2,00 equiv.), carbonato potásico (356,1 mg, 2,58 mmol, 5,00 equiv.) y N,N-dimetilformamida (4 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto produjo 236,2 mg (87%) de 2-fenil-3-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 493 [M+H]⁺

Etapa 5. Ácido 2-fenil-3-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico



- 5 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 2-fenil-3-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (236,2 mg, 0,46 mmol, 1,00 equiv, 95%) en metanol (15 ml). A esto siguió la adición de una solución de hidróxido de sodio (91,2 mg, 5,00 equiv.) en agua (2 ml), que se añadió gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite. El valor del pH de la solución se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla resultante se lavó con metanol. Esto produjo 105,4 mg (48%) de ácido 2-fenil-3-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

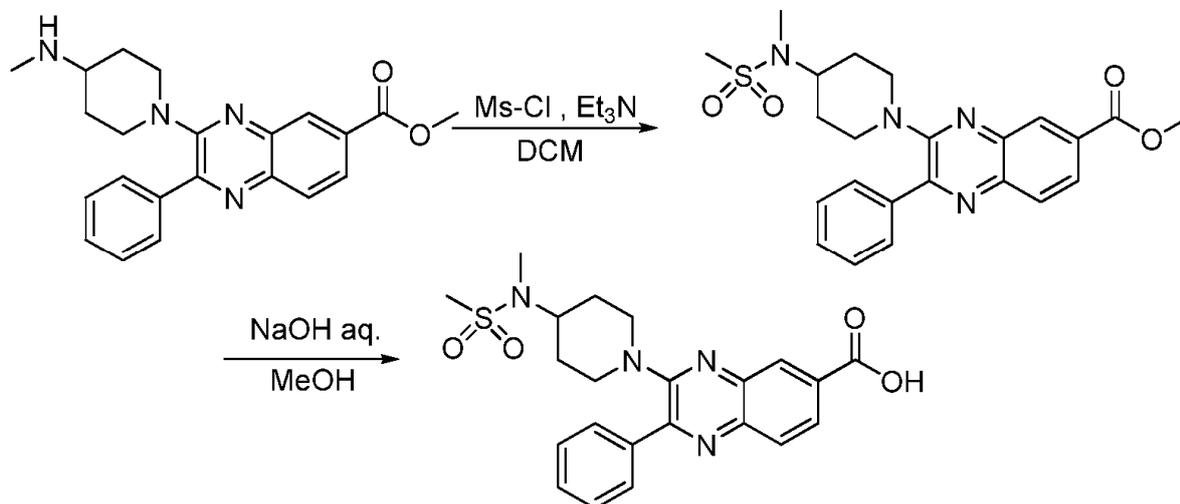
LC-MS: (ES, m/z): 479 [M+H]⁺

- 10 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm): 13,201 (s, 1H), 8,848-8,834 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 8,316 (s, 1H), 8,135-8,111 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,028-8,010 (d, $J = 5,4$ Hz, 4H), 7,605-7,455 (m, 4H), 3,947-3,904 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 3,186-3,147 (m, 1H), 2,946-3,881 (t, $J = 12,3$ Hz, 2H), 2,083-1,966 (dd, $J = 12,6$ Hz, 2H), 1,668-1,631 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H).

Ejemplo 23

Ácido 3-(4-(N-metilmetan-3-ilsulfonamido)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico

15



Etapa 1. 3-(4-(N-metilmetan-3-ilsulfonamido)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo

- 20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(4-(metilamino)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (215 mg, 0,57 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (14 ml) y trietilamina (287,85 mg, 2,85 mmol, 5,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de bicarbonato de sodio sat. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto produjo 293,5 mg (en bruto) de 3-(4-(N-metilmetan-3-ilsulfonamido)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

- 25 LC-MS (ES, m/z): 455 [M+H]⁺

Etapa 2. Ácido 3-(4-(N-metilmetan-3-ilsulfonamido)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico

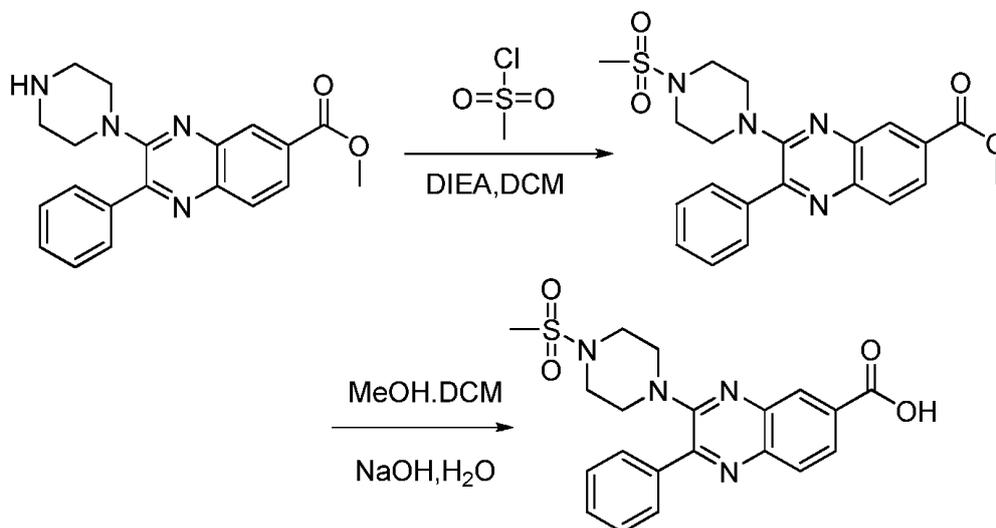
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(4-(N-metilmetan-3-ilsulfonamido)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (293,5 mg, 0,60 mmol, 1,00 equiv, 93%) en metanol (15 ml). A esto siguió la adición gota a gota de una solución de hidróxido de sodio (129,3 mg, 3,23 mmol, 5,00 equiv.) en agua (3 ml) con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite. El valor del pH de la solución se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico anticuerpo. 1 N. La mezcla resultante se concentró al vacío. El sólido resultante se lavó con metanol y agua, se filtró y se secó al vacío. Esto produjo 78 mg (29%) de ácido 3-(4-(N-metilmetan-3-ilsulfonamido)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, m/z): 441 [M+H]⁺

10 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,306 (s, 1H), 8,001-7,986 (d, $J = 4,5$ Hz, 4H), 7,587-7,563 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,858-3,774 (t, $J = 12,6$ Hz, 3H), 2,905-2,805 (m, 5H), 2,702 (s, 3H), 1,764-1,696 (t, $J = 10,2$ Hz, 2H), 1,614-1,580 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H).

Ejemplo 24

Ácido 3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



Etapa 1. 3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 2-fenil-3-(piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,43 mmol, 1,00 equiv.), DIEA (3 ml) en DCM (15 ml). A esto siguió la adición de cloruro de metansulfonilo (0,5 ml) a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se lavó con NaCl sat. y se concentró al vacío. Esto produjo 0,17 g (93%) de 3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un aceite amarillo pardo.

Etapa 2. Ácido 3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico:

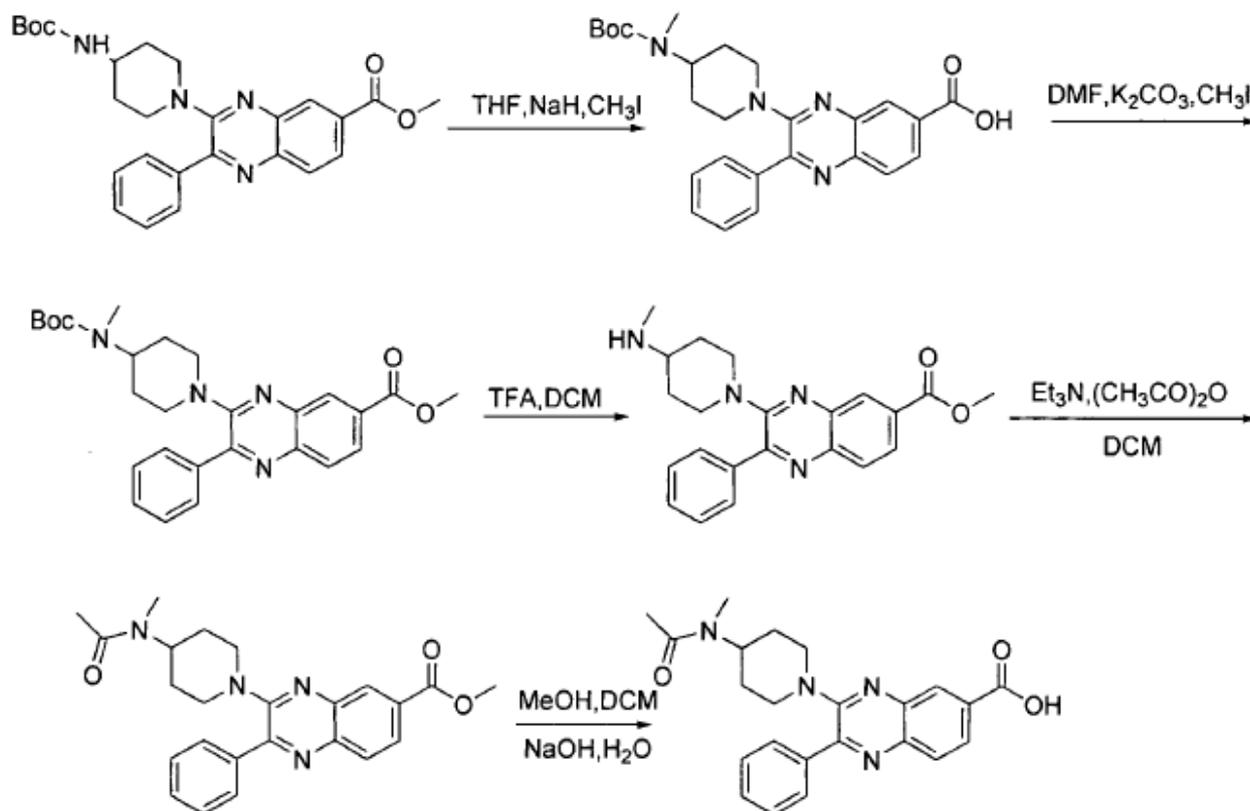
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso 3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (170 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv.), metanol (15 ml) en diclorometano (5 ml). A esto siguió la adición de una solución de hidróxido de sodio (190 mg, 4,75 mmol, 11,90 equiv.) en agua (10 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó en 10 ml de H₂O. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 3 con ácido clorhídrico. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. Esto produjo 20 mg (12%) de ácido 3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido marrón.

LC-MS (ES, m/z): 413 [M+H]⁺

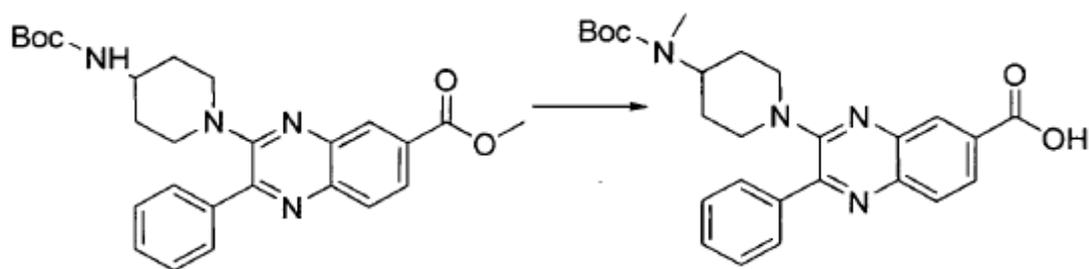
¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 13,29 (s, 1H), 8,35-7,57 (m, 8H), 3,18 (m, 4H), 2,92 (s, 3H).

Ejemplo 25

Ácido 3-(4-(N-metilacetamido)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



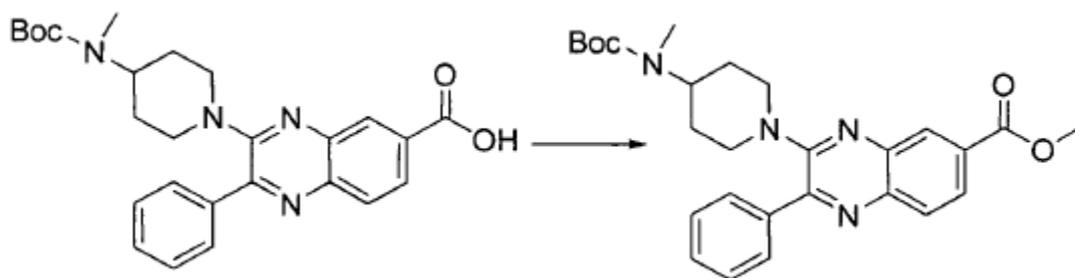
Etapa 1. Ácido 3-(4-(terc-butoxicarbonil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico:



5

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 3-(4-(terc-butoxicarbonil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (700 mg, 1,52 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (50 ml). A continuación se añadió hidruro de sodio (300 mg, 12,50 mmol, 8,25 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A esto se añadió CH_3I (0,5 ml) a 0°C . La solución resultante se agitó 3 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de agua helada. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto produjo 0,65 g (93%) de ácido 3-(4-(terc-butoxicarbonil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico en forma de aceite de color amarillo.

Etapa 2. 3-(4-(terc-butoxicarbonil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo

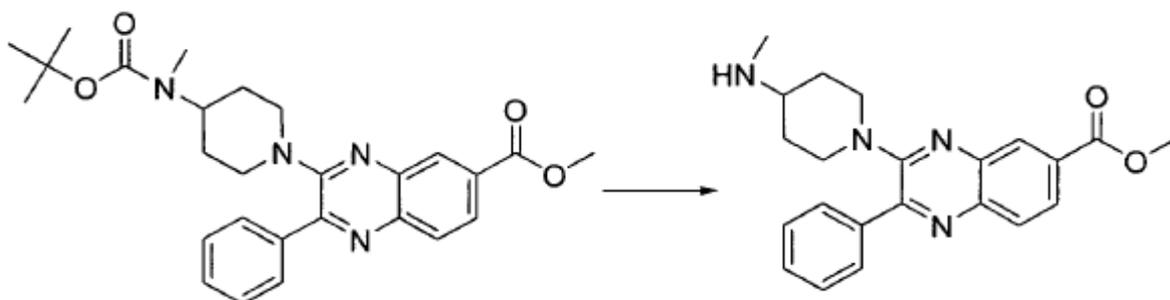


En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de ácido 3-(4-(terc-butoxicarbonil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico (509,7 mg, 1,10 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (15 ml), carbonato potásico (762,3 mg, 5,52 mmol, 5,00 equiv.). La solución resultante se agitó 30 min a temperatura ambiente. A continuación se añadió gota a gota CH_3I (783,3 mg, 5,52 mmol, 5,00 equiv.) con agitación a 0°C . La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de agua. La solución acuosa resultante se extrajo con 6x20 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto produjo 285,5 mg (54%) de 3-(4-(terc-butoxicarbonil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un aceite amarillo.

LC-MS (ES, m/z): 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -RMN (300 MHz, DMSO, ppm): d 8,67-7,51 (m, 8H), 3,99 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Etapas 3. 3-(4-(metilamino)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo

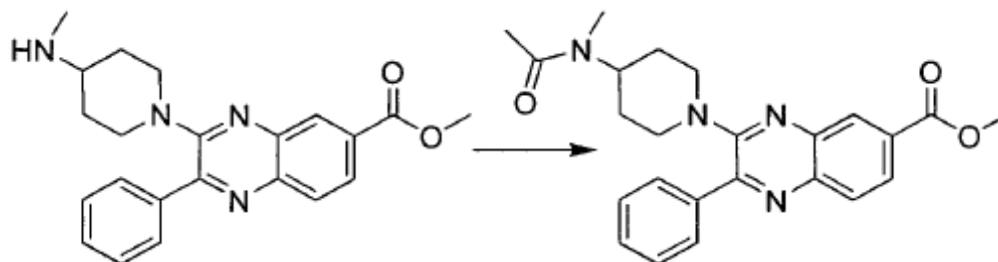


15

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 3-(4-(terc-butoxicarbonil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (360 mg, 0,60 mmol, 1,00 equiv, 79%) en diclorometano (30 ml). A esto siguió la adición de ácido trifluoroacético (2 ml) a 0°C . La solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 20 ml de H_2O y se puso a pH 9 con NaHCO_3 sat.. La solución acuosa se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto produjo 0,20 g (89%) de 3-(4-(metilamino)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como aceite de color pardo rojizo.

LC-MS (ES, m/z): 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapas 4. 3-(4-(N-metilacetamido)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo:

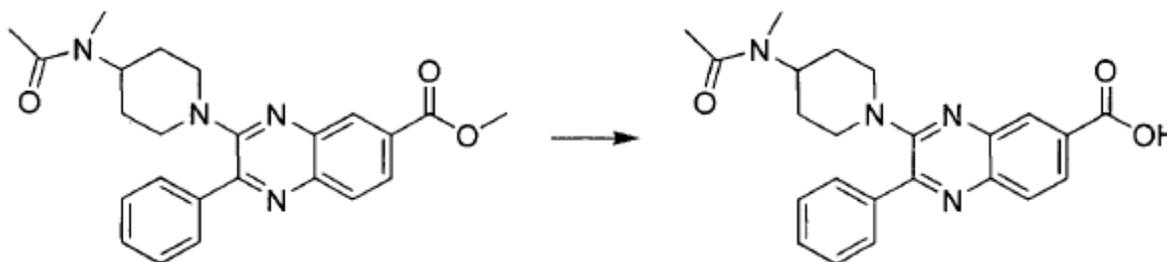


En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 3-(4-(metilamino)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (76 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (15 ml). A continuación se añadió Et₃N (1,25 ml). A lo anterior se añadió carbonato de dimetilo (0,75 ml) a 0°C. La solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto produjo 0,077 g (91%) de 3-(4-(N-metilacetamido)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como aceite amarillo claro.

LC-MS (ES, *m/z*): 419 [M+H]⁺

¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 8,54 a 7,51 (m, 8H), 4,01 (s, 3H), 2,87 (s, 3H).

Etapa 5. Ácido 3-(4-(N-metilacetamido)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



10

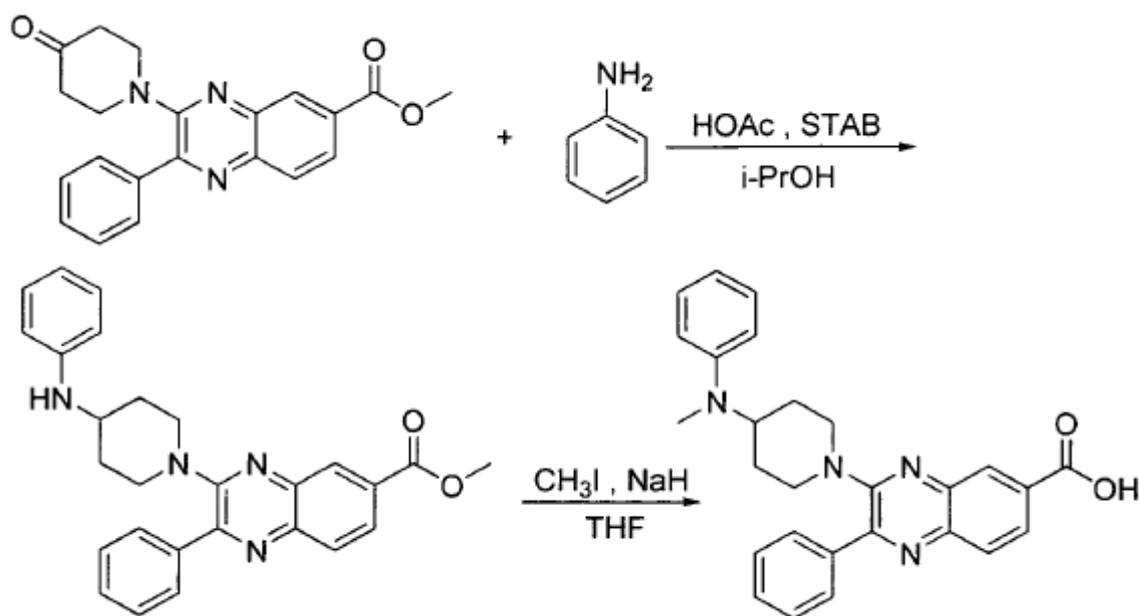
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 3-(4-(N-metilacetamido)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (77 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv.) en MeOH (15 ml). A continuación, se añadió diclorometano (5 ml). Por último a lo anterior se añadió una solución de hidróxido de sodio (700 mg, 17,50 mmol, 95,00 equiv.) en agua (3 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío, se diluyó con 10 ml de H₂O. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 3 con ac. ácido clorhídrico ac. 3N. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. Esto produjo 52 mg (70%) de ácido 3-(4-(N-metilacetamido)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, *m/z*) 405 [M+H]⁺

¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 13,27 (s, 1H), 8,31-7,54 (m, 8H), 4,44-4,41 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 2H), 2,93-2,67 (m, 5H), 2,05-1,98 (m, 3H), 1,78-1,40 (m, 4H).

Ejemplo 26

Ácido 3-(4-(metil(fenil)amino)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



Etapa 1. 2-fenil-3-(4-(fenilamino)piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 3-(4-oxopiperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (329,7 mg, 0,91 mmol, 1,00 equiv.) en isopropanol (12 ml). A continuación se añadió gota a gota anilina (255,2 mg, 2,74 mmol, 3,00 equiv.) y ácido acético (221,8 mg, 3,70 mmol, 4,00 equiv.) con agitación. La solución resultante se agitó durante 1 h a 60°C en un baño de aceite. A lo anterior se añadió NaHB(OAc)₃ (968,1 mg, 4,57 mmol, 4,57 equiv.) a 0°C. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de agua. La solución acuosa resultante se extrajo con 6x20 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con DCM/MeOH (30:1). Esto produjo 297,4 mg (74%) de 2-fenil-3-(4-(fenilamino)piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, *m/z*): 439 [M+H]⁺

Etapa 2. Ácido 3-(4-(metil(fenil)amino)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 2-fenil-3-(4-(fenilamino)piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (297,4 mg, 0,68 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (16 ml). A continuación se añadió hidruro de sodio (163 mg, 6,79 mmol, 10,00 equiv.) y CH₃I (964 mg, 6,79 mmol, 10,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de agua. La solución acuosa resultante se extrajo con 5x30 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El producto en bruto (150 mg) se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (Agilent Pre-HPLC (UV-Directed):

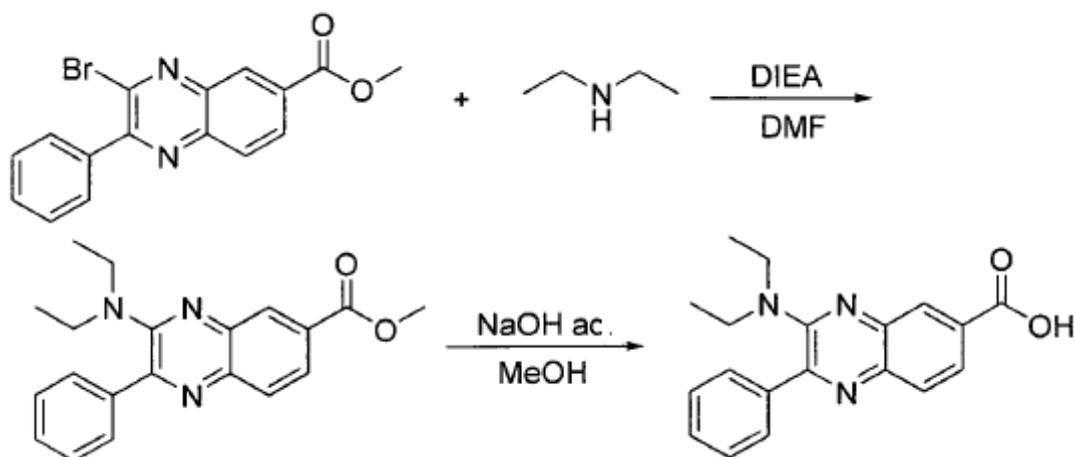
Columna, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 µm; fase móvil, agua con 0,05% de ATF y CH₃CN (25% CH₃CN hasta el 60% en 6 min, hasta 100% en 1 min); Detector, 254 nm UV. Se obtuvieron 30 mg de producto. Esto produjo 30 mg (10%) de ácido 3-(4-(metil(fenil)amino)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, *m/z*): 439 [M+H]⁺

¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm) 8,307 (s, 1H), 8,026-8,001 (d, *J* = 7,5 Hz, 4H), 7,591-7,539 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H), 7,190-7,138 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,827-6,800 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,652-6,603 (t, *J* = 7,35 Hz, 1H), 3,885-3,845 (d, *J* = 12 Hz, 4H), 2,965-2,885 (t, *J* = 24 Hz, 2H), 2,713 (s, 3H), 1,769-1,736 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 1,596-1,561 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H).

Ejemplo 27

Ácido 3-(dietilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



Etapa 1. 3-(dietilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo

En un tubo sellado de 8 ml, se puso una solución de 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (3 ml), dietilamina (63,4 mg, 0,87 mmol, 2,00 equiv.) y DIEA (170,3 mg, 1,32 mmol, 3,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). Esto produjo 117 mg (80%) de 3-(dietilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un aceite amarillo.

10 LC-MS (ES, m/z): 336 $[M+H]^+$

Etapa 2. Ácido 3-(dietilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico

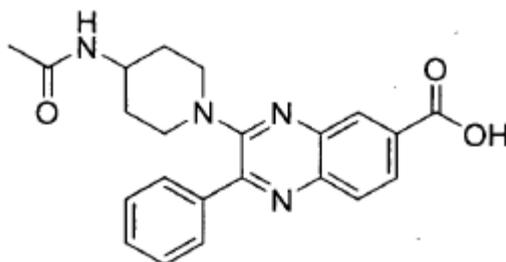
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(dietilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (117 mg, 0,35 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (15 ml). A esto siguió la adición de una solución de hidróxido de sodio (69,9 mg, 1,75 mmol, 5,00 equiv.) en agua (2 ml) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite. El valor del pH de la solución se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en bruto (110 mg) se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, SunFire Prep C18, 5 μ m, 19*150 mm; fase móvil, agua con 0,05% de ATF y metanol (70% de metanol hasta 90% en 10 min); Detector, UV 254 nm. Esto produjo 70 mg (62%) de ácido 3-(dietilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

20 LC-MS (ES, m/z): 322 $[M+H]^+$

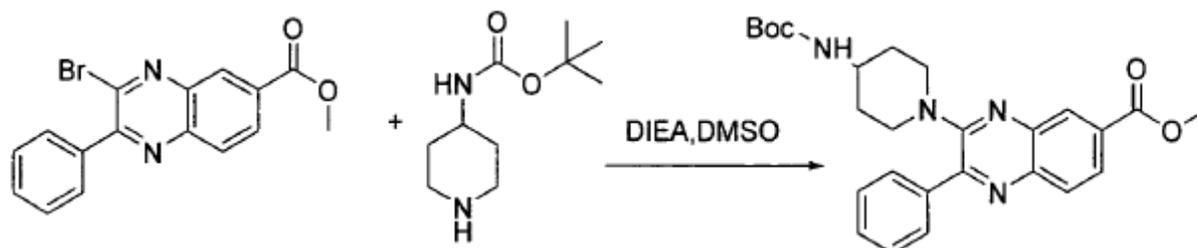
^1H RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 13,24 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,85-7,82 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 7,58-7,49 (m, 3H), 3,30-3,28 (d, $J = 6$ Hz, 4H), 1,04-0,99 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H).

Ejemplo 28

Ácido 3-(4-acetamidopiperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico

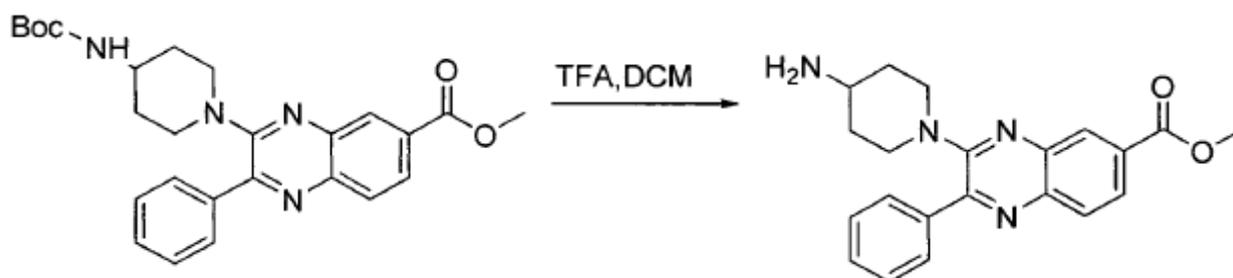


Etapa 1. 3-(4-(terc-butoxicarbonil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo



En un tubo sellado de 8 ml, se puso 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0,58 mmol, 1,00 equiv.), terc-butilo piperidin-4-il carbamato de metilo (300 mg, 1,50 mmol, 2,58 equiv.), DIEA (300 mg, 2,33 mmol, 3,98 equiv.) y DMSO (2 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo. La solución resultante se lavó con cloruro de sodio sat., a continuación se concentró al vacío. Esto produjo 0,2 g (74%) de 3-(4-(terc-butoxicarbonil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato como un sólido de color amarillo claro.

10 Etapa 2. 3-(4-aminopiperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo



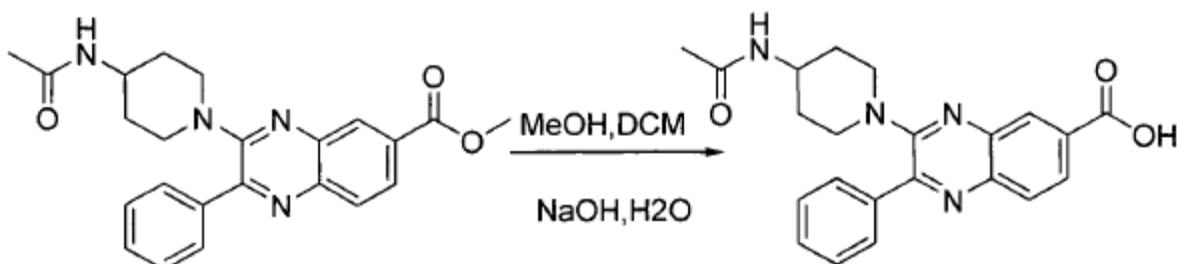
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 3-(4-(terc-butoxicarbonil)piperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,31 mmol, 1,00 equiv, 95%) en diclorometano (15 ml). A esto siguió la adición de ácido trifluoroacético (2 ml) a 0°C. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 10 ml de H₂O. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 8 con solución sat. bicarbonato de sodio. La solución acuosa resultante se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto produjo 0,06 g (53%) de 3-(4-aminopiperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo claro.

20 Etapa 3. 3-(4-acetamidopiperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(4-aminopiperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,28 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (50 ml). A esto siguió la adición de trietilamina (7 ml) y anhídrido acético (1 ml) a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Esto produjo 0,1 g (90%) de 3-(4-acetamidopiperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como aceite amarillo claro.

Etapa 4. Ácido 3-(4-acetamidopiperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



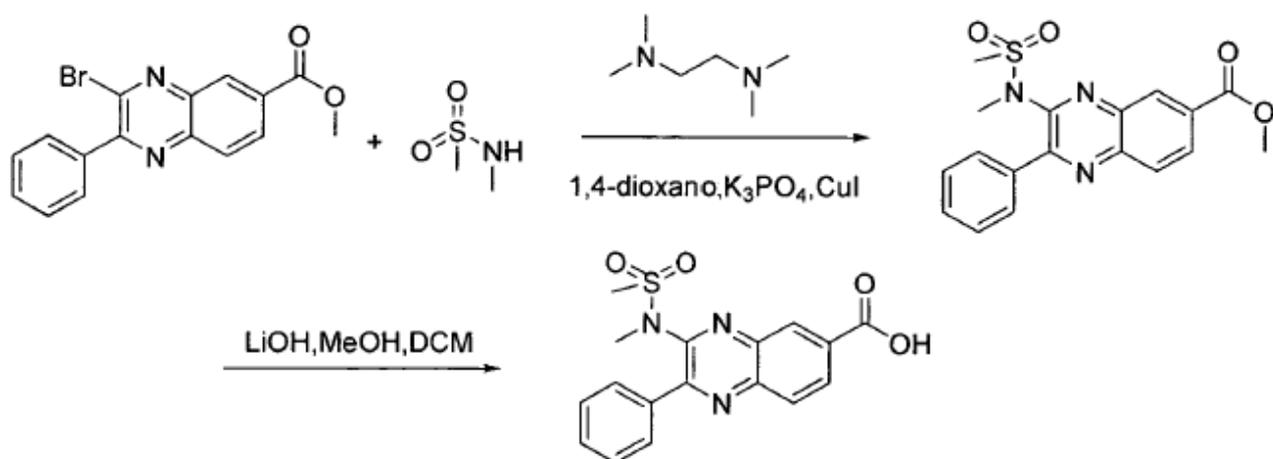
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se puso 3-(4-acetamidopiperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,25 mmol, 1,00 equiv.), metanol (15 ml), diclorometano (7 ml). A esto se añadió una solución de hidróxido de sodio (1,5 g, 37,50 mmol, 151,50 equiv.) en agua (7 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó con 10 ml de H₂O. El pH de la solución acuosa se ajustó a 3 con ácido clorhídrico. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. Esto produjo 95 mg (94%) de ácido 3-(4-acetamidopiperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo claro.

15 LC-MS (ES, *m/z*): 391 [M+H]⁺

¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,30 (m, 1H), 7,99-7,98 (m, 4H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,56-7,55 (m, 3H), 3,71-3,61 (m, 3H), 2,92-2,85 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,73-1,70 (m, 2H), 1,46-1,39 (m, 2H).

Ejemplo 29

Ácido 3-(N-metilmetan-5-ilsulfonamido)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



20

Etapa 1. 3-(N-metilmetan-5-ilsulfonamido)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo

En un tubo sellado de 10 ml, se puso 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0,58 mmol, 1,00 equiv.), N-metilmetanosulfonamida (381 mg, 3,49 mmol, 3,00 equiv.), K₃PO₄ (370 mg, 1,75 mmol, 3,00 equiv.), CuI (110 mg, 0,58 mmol, 1,00 equiv.), N1,N1,N2,N2-tetrametiletano-1,2-diamina (67 mg, 0,58 mmol, 1,00 equiv.), 1,4-dioxano (5 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100 grados C en un baño de aceite. La mezcla

resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con EP:AE (20:1). Esto produjo 110 mg (51%) de 3-(N-metilmetan-5-ilsulfonamido)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, m/z): 372 $[M+H]^+$

5 Etapa 2. Ácido 3-(N-metilmetan-5-ilsulfonamido)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico

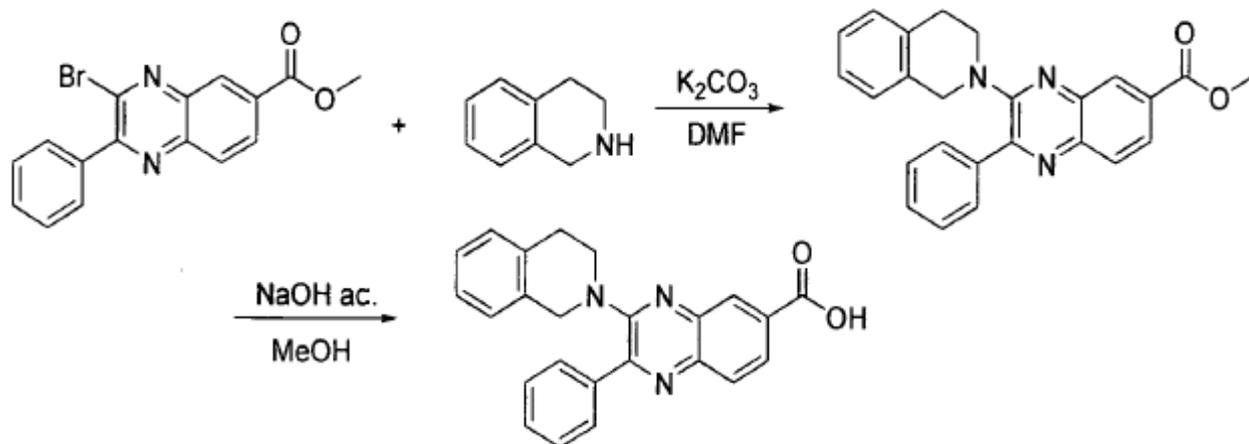
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso 3-(N-metilmetan-5-ilsulfonamido)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (130 mg, 0,35 mmol, 1,00 equiv.), LiOH (16,8 mg, 0,70 mmol, 2,00 equiv.), metanol (10 ml), agua (2 ml), diclorometano (2 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 20 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con 2x20 ml de diclorometano y las capas acuosas se combinaron. El valor del pH de la solución se ajustó a 4 con ácido clorhídrico acuoso (1 mol/l). Los sólidos se recogieron por filtración. Esto produjo 80 mg (63%) de ácido 3-(N-metilmetan-5-ilsulfonamido)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, m/z): 358 $[M+H]^+$

¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,645 (s, 1H), 8,366-8,338 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,266-8,237 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,944 -7,913 (m, 2H), 7,612-7,577 (m, 3H), 3,269 (s, 3H), 3,141 (s, 3H).

Ejemplo 30

Ácido 3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico

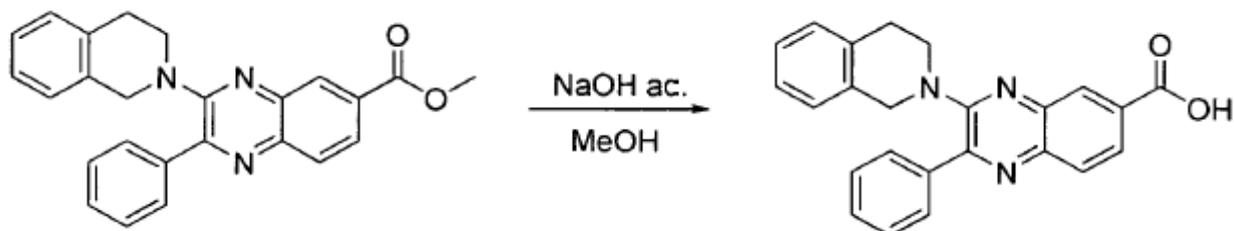


20 Etapa 1. 3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo

En un tubo sellado de 8 ml, se puso una solución de 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (130 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (5 ml), 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (101,1 mg, 0,76 mmol, 2,00 equiv.), carbonato potásico (157,3 mg, 1,14 mmol, 3,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de agua. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. Esto produjo 110 mg (70%) de 3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 396 $[M+H]^+$

Etapa 2. Ácido 3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



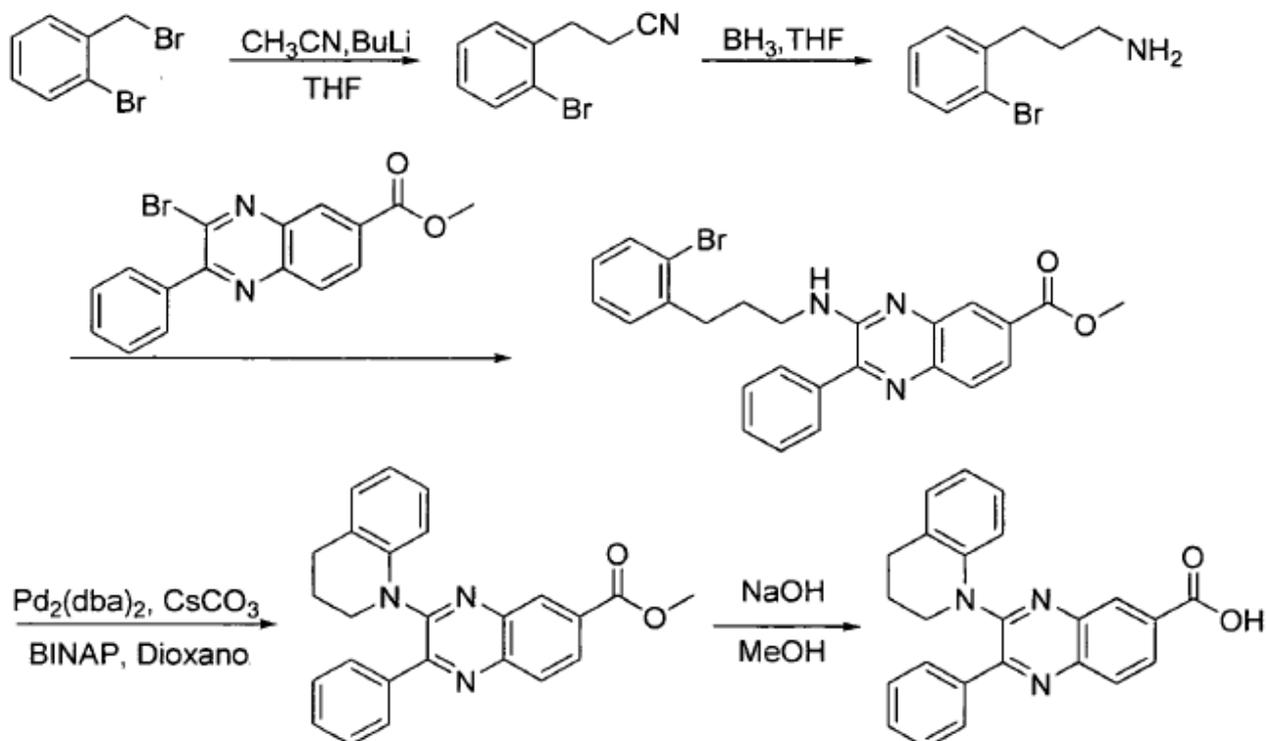
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (110 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv, 95%) en metanol (15 ml). A esto siguió la adición gota a gota de una solución de hidróxido de sodio (55,7 mg, 1,39 mmol, 5,00 equiv.) en agua (1,5 ml) con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con metanol. Esto produjo 68,1 mg (66%) de ácido 3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

10 LC-MS: (ES, m/z): 382 $[M+H]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, ppm) 8,36 (s, 1H), 8,00-7,93 (m, 4H), 7,58-7,55 (t, $J = 4,5$ Hz, 3H), 7,18-7,14 (m, 4H), 4,57 (s, 2H), 3,39-3,36 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 2,72-2,70 (d, $J = 6$ Hz, 2H).

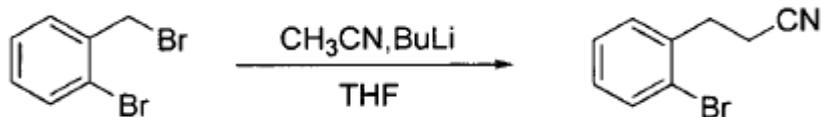
Ejemplo 31

Ácido 3-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



15

Etapa 1. Síntesis de 3-(2-bromofenil)propanonitrilo

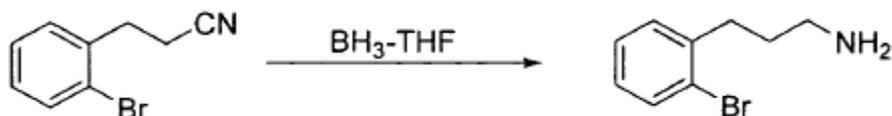


En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, se puso una solución de acetonitrilo (49 g, 1,20 mol, 9,96 equiv.) en tetrahidrofurano (150 ml). A esto siguió la adición gota a gota de BuLi (72 ml, 1,50 equiv.) con agitación a -78°C. Se agitó a -78°C durante 1 h. A esto se añadió gota a gota una solución de 1-bromo-2-(bromometil)benzeno (30 g, 120,00 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (100 ml) con agitación a -78°C. La solución resultante se agitó durante 1 h a -78°C. La reacción se inactivó mediante la adición de 100 ml de agua a -78°C. La solución acuosa resultante se extrajo con 3x100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). El producto en bruto se purificó por destilación a presión reducida (2 mm Hg) y la fracción se recogió a 98-107°C. Esto produjo 13,21 g (52%) de 3-(2-bromofenil) propanonitrilo como aceite incoloro.

10 GC-MS: (ES, m/z) 209 [M]⁺

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm) 7,61-7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 1H), 3,15-3,09 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,73-2,68 (t, J = 7,5 Hz, 2H).

Etapa 2. 3-(2-bromofenil)propan-1-amina

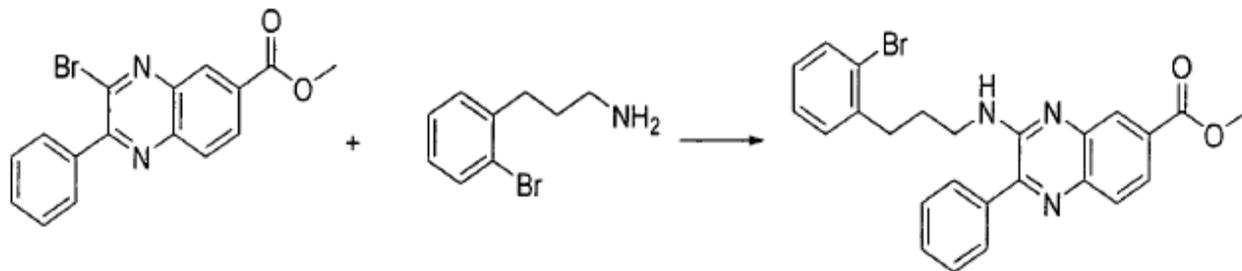


15

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml, se puso una solución de 3-(2-bromofenil)propanonitrilo (2,1 g, 10,00 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (20 ml). A esto siguió la adición de borano (1 mol/l en THF, 50 ml, 5,00 equiv.) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 50 ml de agua a 0°C y se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en 30 ml de ácido clorhídrico acuoso 6 N. La solución acuosa se extrajo con 30 ml de acetato de etilo y las capas acuosas se combinaron. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 10 con hidróxido de sodio acuoso al 10%. La solución resultante se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío. Esto produjo 1,3 g (58%) de 3-(2-bromofenil)propan-1-amina en forma de aceite incoloro.

LC-MS: (ES, m/z): 214 [M+H]⁺

Etapa 3. 3-(3-(2-bromofenil) propilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato



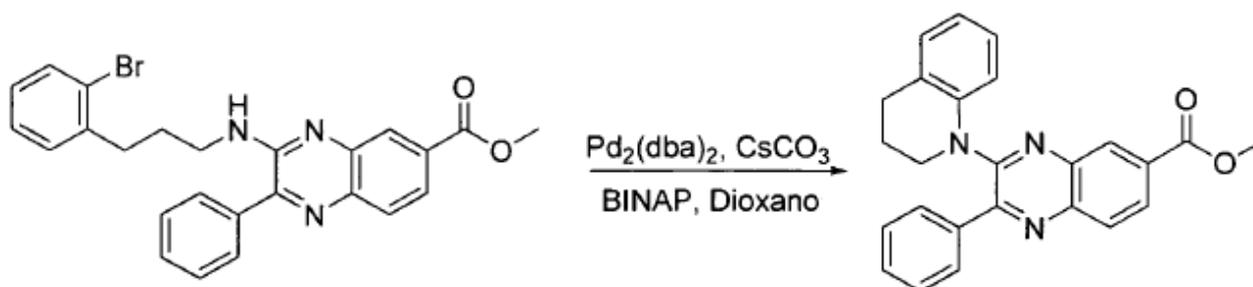
30 En un tubo sellado de 20 ml, se puso 3-cloro-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (180 mg, 0,60 mmol, 1,00 equiv.), tolueno/DMSO (5/1 ml), 3-(2-bromofenil)propan-1-amina (385 mg, 1,80 mmol, 2,99 equiv.) y carbonato potásico (414 mg, 3,00 mmol, 4,98 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla se

concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto produjo 240 mg (80%) de 3-(3-(2-bromofenil)propilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 476 [M+H]⁺

- 5 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 1,99-1,91 (m, 2H), 2,81-2,75 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,54-3,47 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,97-6,93 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,43-7,39 (dd, $J = 1,5, 7,6$ Hz, 4H), 7,69-7,54 (m, 2H), 7,90-7,68 (m, 2H), 7,15 (m, 1H).

Etapa 4. 3-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo



10

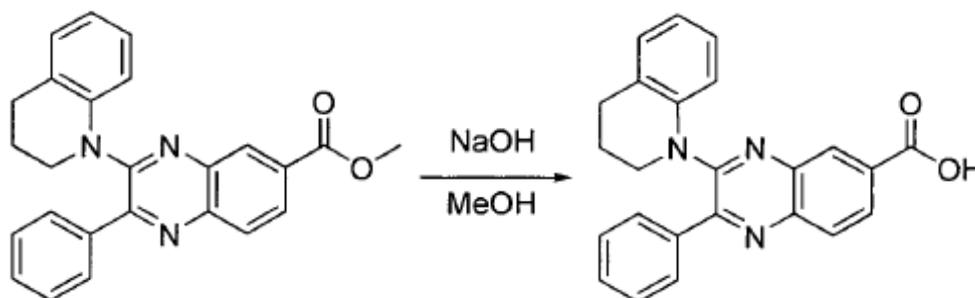
En un tubo sellado de 20 ml, se puso una solución de 3-(3-(2-bromofenil) propilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (240 mg, 0,50 mmol, 1,00 equiv.) en dioxano (10 ml), se añadieron CsCO₃ (490 mg, 1,50 mmol, 3,00 equiv.), Pd₂(dba)₃ (46 mg, 0,05 mmol, 0,10 equiv.) y BINAP (125 mg, 0,20 mmol, 0,40 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto produjo 180 mg (86%) de 3-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

15

LC-MS: (ES, m/z): 396 [M+H]⁺

- 20 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,37 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 0,9$ Hz, 2H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 3H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,74-6,61 (m, 3H), 3,95 (s, 1H), 3,76-3,70 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,75-2,70 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,03-1,94 (m, 2H).

Etapa 5. Ácido 3-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



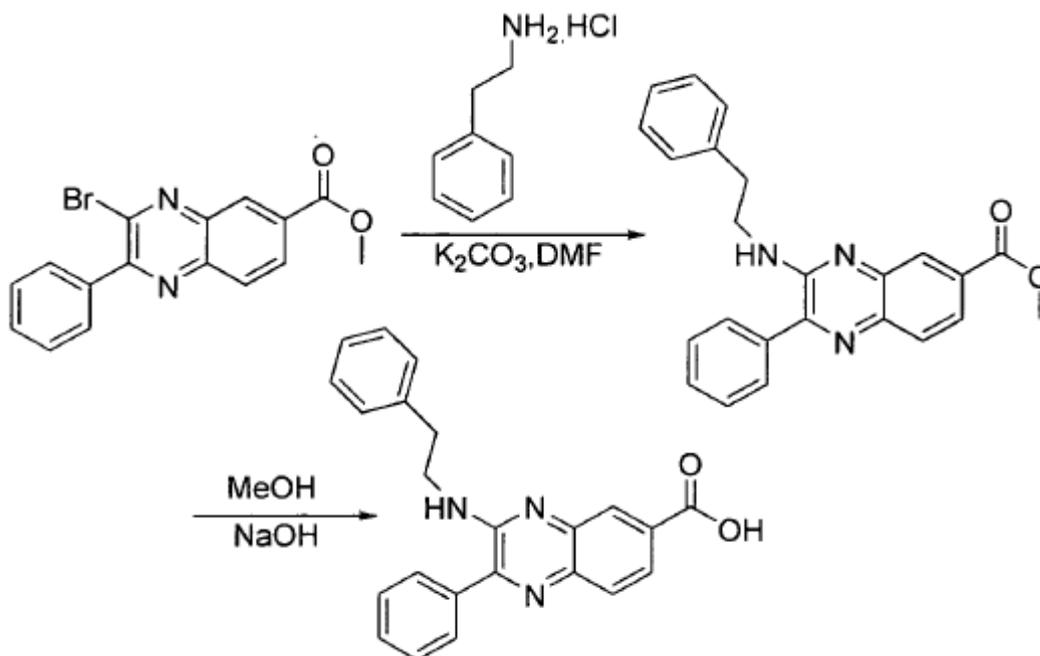
- 25 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,25 mmol, 1,00 equiv.), hidróxido de sodio (20 mg, 0,5 mmol, 2,00 equiv.), y metanol/H₂O (20/5 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante 4 horas y después se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con 15 ml de agua y se acidificó a pH = 5 con HCl 3 N ac. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar 65 mg (65%) de 3-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico en forma de un sólido de color naranja.

LC-MS: (ES, m/z): 382 $[M+H]^+$

^1H -RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,35 (s, 1H), 8,14-8,06 (d, $J = 0,9$ Hz, 2H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,29- 7,26 (t, $J = 2,7$ Hz, 3H), 6,99-6,95 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 6,74-6,60 (m, 3H), 3,80-3,75 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,75-2,70 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H).

5 Ejemplo 32

Ácido 3-(fenetilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



Etapa 1. 3-(fenetilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo

- 10 En un tubo sellado de 10 ml, se puso 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.), hidrócloruro de 2-feniletanamina (207,8 mg, 1,32 mmol, 3,00 equiv.), carbonato potásico (304,4 mg, 2,21 mmol, 5,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (2 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto produjo 120 mg (71%) de 3-(fenetilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 384 $[M+H]^+$

Etapa 2. Ácido 3-(fenetilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico

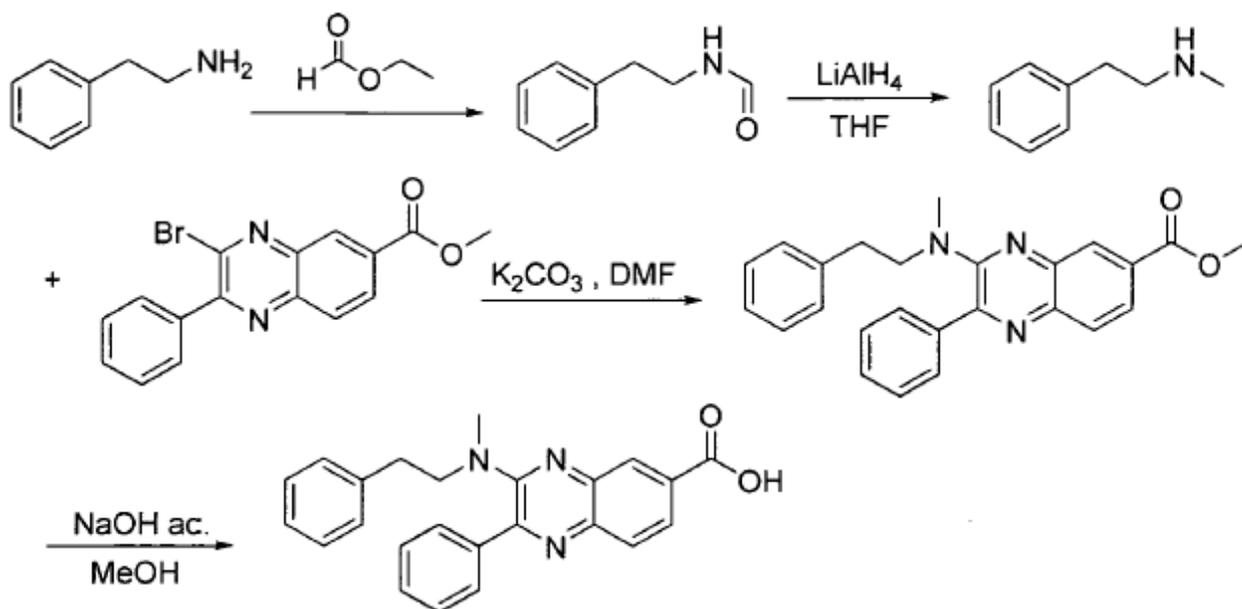
- 20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml (1 atm), se puso una solución de 3-(fenetilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (120 mg, 0,31 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (15 ml), una solución de hidróxido sódico (50,08 g, 1,25 mol, 4,00 equiv.) en agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó en 20 ml de agua. El valor del pH de la solución se ajustó a 4-5 con ácido clorhídrico acuoso (1 mol/l). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. Esto produjo 60 mg (52%) de 3-(fenetilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 370 $[M+H]^+$

^1H RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,203-8,199 (s, 1H), 7,855 (s, 2H), 7,662-7,630 (m, 2H), 7,569-7,515 (m, 3H), 7,349-7,194 (m, 5H), 6,809-6,773 (m, 1H), 3,706-3,639 (m, 2H), 2,982-2,933 (m, 2H).

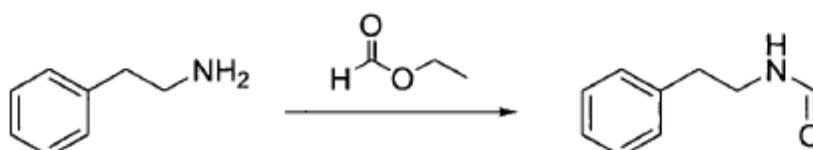
Ejemplo 33

Ácido 3-(metil(fenetil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



5

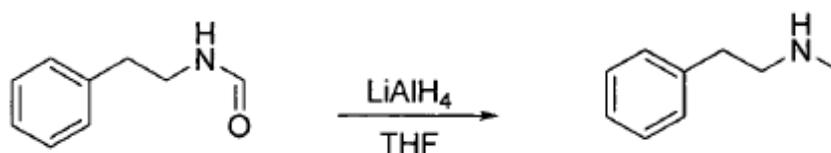
Etapa 1. N-fenetilformamida



10 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso 2-feniletanamina (1,9 g, 15,70 mmol, 1,00 equiv.). A esto siguió la adición gota a gota de formiato de etilo (5 g, 67,57 mmol, 4,30 equiv.) con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (70:1). Esto produjo 2,27 g (97%) de N-fenetilformamida como un aceite amarillo.

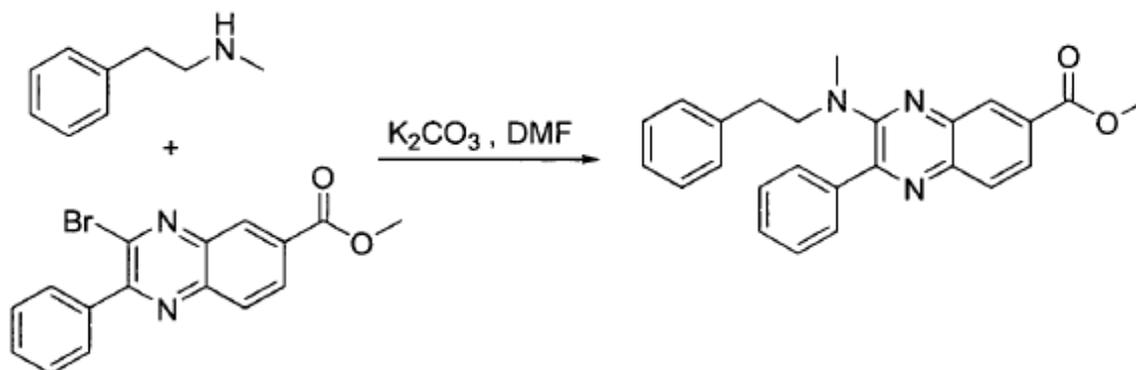
LC-MS: (ES, m/z): 150 $[M+H]^+$

15 Etapa 2. N-metil-2-feniletanamina



En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de LiAlH_4 (868 mg, 22,84 mmol, 1,50 equiv.) en tetrahidrofurano (70 ml). A esto siguió la adición gota a gota de una solución de N-fenetilformamida (2,27 g, 15,23 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (50 ml) con agitación mientras que la solución resultante se mantuvo a reflujo. La solución resultante se agitó durante la noche a reflujo en un baño de aceite. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con 4x30 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1). Esto produjo 1,36 g (34%) de N-metil-2-feniletanamina como un aceite amarillo.

Etapa 3. 3-(metil(fenetil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo



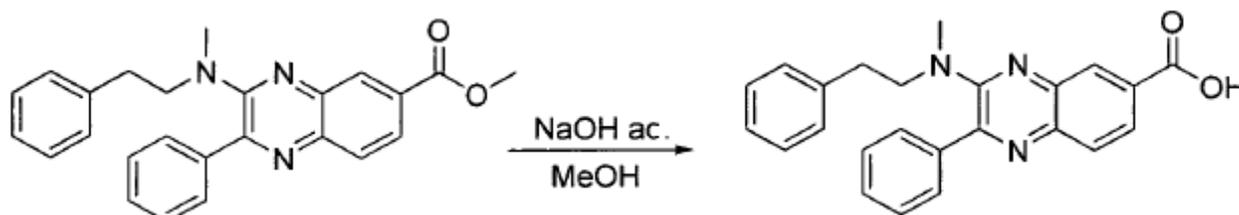
10

En un tubo sellado de 8 ml, se puso una solución de 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (5 ml), N-metil-2-feniletanamina (177,6 mg, 1,32 mmol, 3,00 equiv.), carbonato potásico (181,6 mg, 1,32 mmol, 3,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con 3x20 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (100: 1). Esto produjo 153,3 mg (85%) de 3-(metil(fenetil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

20 LC-MS: (ES, m/z): 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8,52-8,51 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,6-8,5 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,3-8,2 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,00-7,65 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 3H), 7,24-7,05 (m, 3H), 7,04 -7,02 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,63-3,58 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,90-2,74 (m, 5H).

Etapa 4. Ácido 3-(metil(fenetil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



25

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(metil(fenetil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (144,7 mg, 0,35 mmol, 1,00 equiv, 96%) en metanol (20 ml). A esto siguió la adición gota a gota de una solución de hidróxido sódico (72,9 mg, 1,82 mmol, 5,00 equiv.) en agua (2 ml) con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite. A continuación se concentró al vacío y se diluyó con 10 ml de agua. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico ac. 1 N. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con metanol. Esto produjo 52,6 mg (38%) de ácido 3-(metil(fenetil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

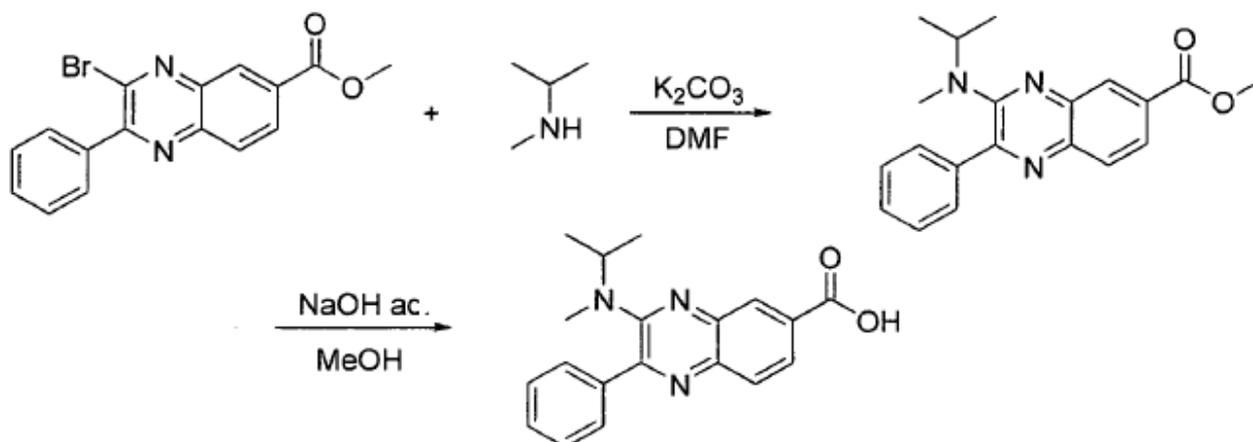
30

LC-MS: (ES, m/z): 384 [M+H]⁺

¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,28 (s, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,50-7,48 (t, $J = 3$ Hz, 3H), 7,22-7,3 (m, 5H), 3,57-3,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,89-2,79 (m, 5H).

Ejemplo 34

5 Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico

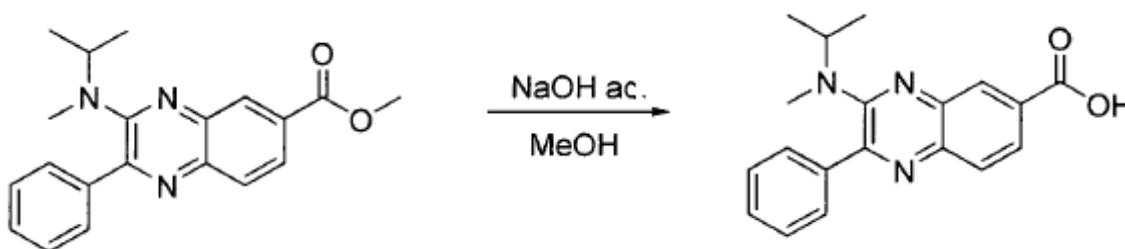


Etapa 1. 3-(isopropil(metil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo

10 En un tubo sellado de 8 ml, se puso una solución de 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (170 mg, 0,50 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (5 ml), N-metilpropan-2-amina (73 mg, 1,00 mmol, 2,00 equiv.) y carbonato potásico (207 mg, 1,50 mmol, 3,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de agua. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. Esto produjo 109,8 mg (59%) de 3-(isopropil(metil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 336 [M+H]⁺

15 Etapa 2. Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



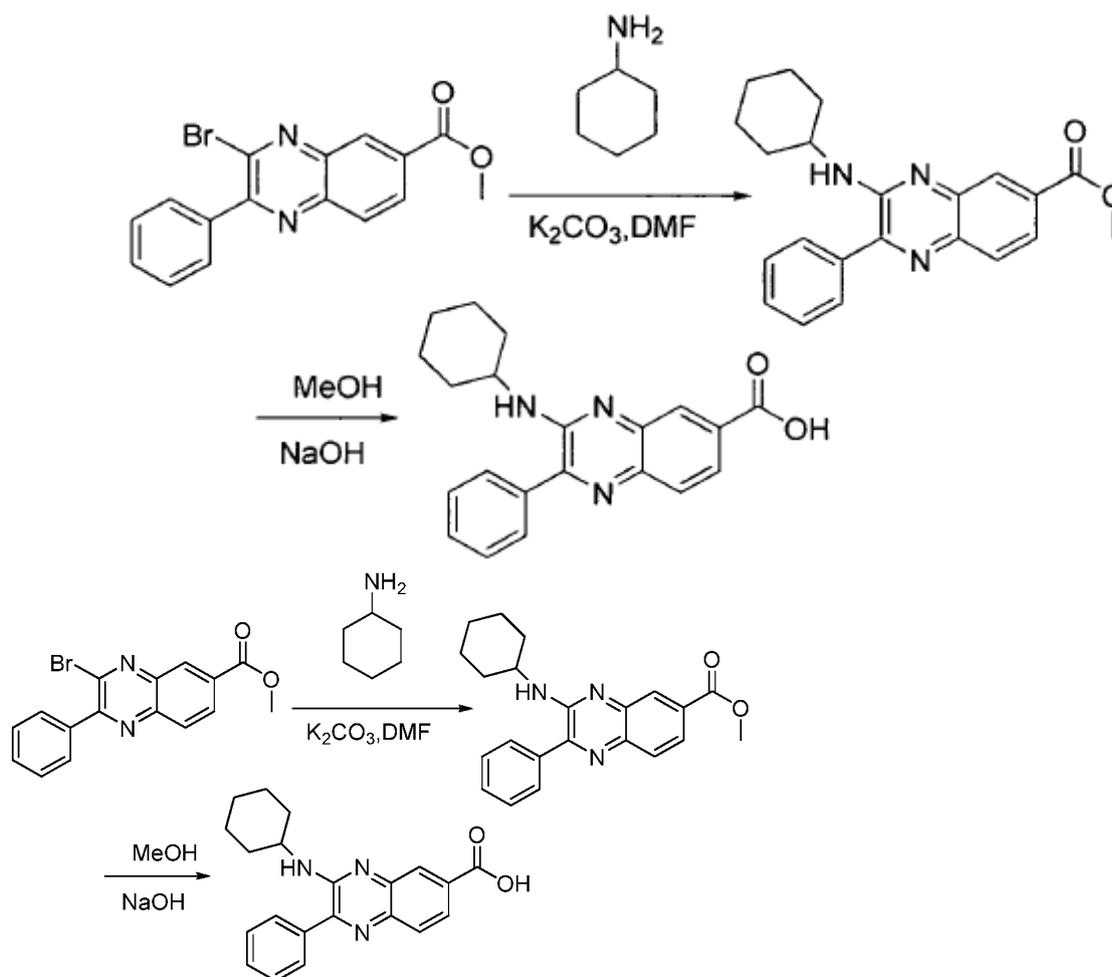
20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(isopropil(metil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (109,8 mg, 0,29 mmol, 1,00 equiv, 90%) en metanol (20 ml). A esto siguió la adición gota a gota de una solución de hidróxido de sodio (65,6 mg, 1,64 mmol, 5,00 equiv.) en agua (3 ml) con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite. El valor del pH de la solución se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. El filtrado se concentró al vacío. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con metanol y agua. Esto produjo 58 mg (59%) de 3-(isopropil(metil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

25 LC-MS: (ES, m/z): 322 [M+H]⁺

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,26 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,86-7,83 (m 2H), 7,58-7,50 (m, 3H), 4,25-4,16 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,5-1,2 (d, $J = 9$ Hz, 6H).

Ejemplo 35

Ácido 3-(ciclohexilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



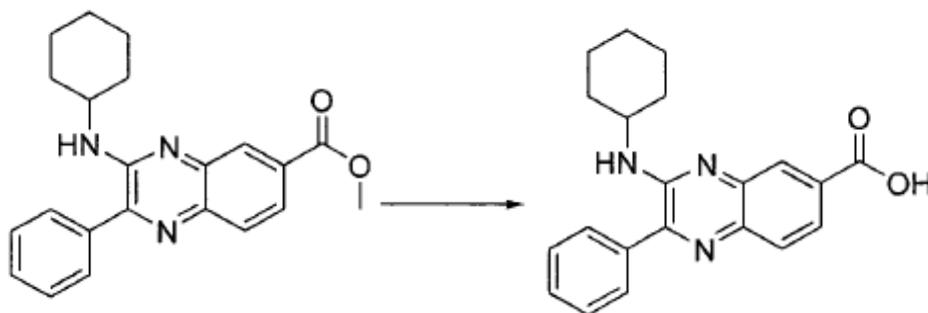
5

Etapas 1. 3-(ciclohexilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo

En un tubo sellado de 10 ml, se puso 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.), ciclohexanoamina (131,03 mg, 1,32 mmol, 3,00 equiv.), carbonato potásico (304,41 mg, 2,21 mmol, 5,00 equiv.) y N,N-dimetilformamida (2 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 20 ml de agua. La solución acuosa resultante se extrajo con 3×50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con 5×30 ml de cloruro de sodio ac. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto produjo 80 mg (46%) de 3-(ciclohexilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

15 LC-MS: (ES, m/z): 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapas 2. Ácido 3-(ciclohexilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



5 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(ciclohexilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (80 mg, 0,22 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (15 ml), una solución de hidróxido sódico (44,32 mg, 1,11 mmol, 5,00 equiv.) en agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó en 20 ml de agua. El valor del pH de la solución se ajustó a 4-5 con ácido clorhídrico acuoso (1 mol/l). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. Esto produjo 60 mg (76%) de ácido 3-(ciclohexilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

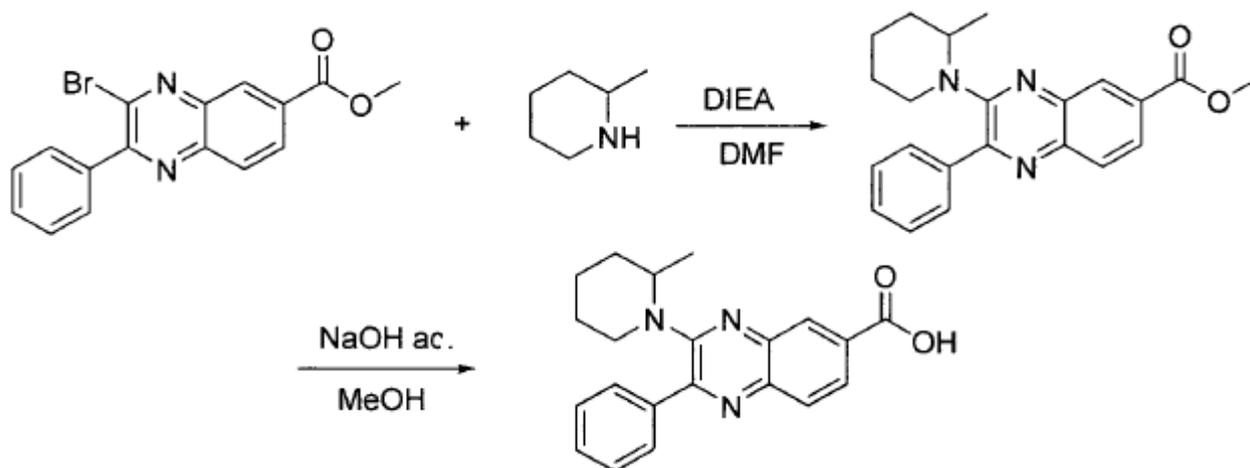
10 LC-MS (ES, m/z): 334 $[M+H]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,155 (s, 1H), 7,879-7,850 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,815-7,772 (m, 2H), 7,597-7,578 (m, 3H), 6,248-6,222 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,091 (s, 1H), 1,966 (m, 2H), 1,694-1,598 (m, 3H), 1,370 (m, 4H), 1,239-1,181 (m,

1H).

15 Ejemplo 36

Ácido 3-(2-metilpiperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



Etapa 1. 3-(2-metilpiperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo

20 En un tubo sellado de 8 ml, se puso 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.), 2-metilpiperidina (130,86 mg, 1,32 mmol, 3,00 equiv.), DIEA (170,28 mg, 1,32 mmol, 3,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (4 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con 4x20 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La mezcla resultante

se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:7). Esto produjo 60 mg (36%) de 3-(2-metilpiperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un aceite amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 362 $[M+H]^+$

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8,580-8,575 (s, 1H), (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,10-7,98 (m, 4H), 7,56-7,48 (m, 3H), 4,18-4,14 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,20-3,12 (m, 1H), 1,76-1,61 (m, 6H), 1,14-1,12 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Etapa 2. Ácido 3-(2-metilpiperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico

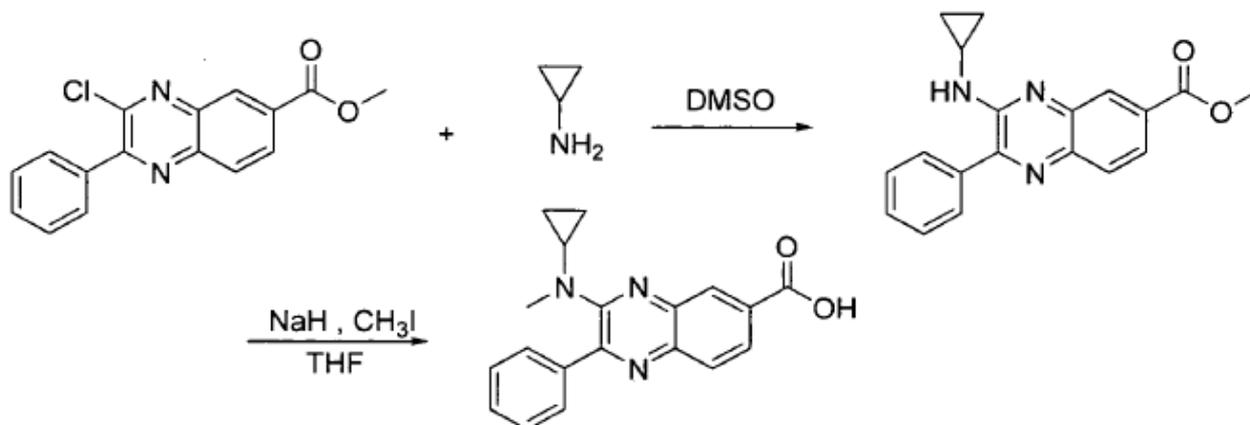
- 10 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(2-metilpiperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (107,9 mg, 0,30 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (20 ml). A esto siguió la adición gota a gota de una solución de hidróxido de sodio (60 mg, 1,50 mmol, 5,00 equiv.) en agua (3 ml) con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite y se concentró al vacío y se diluyó en 10 ml de agua. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con metanol. Esto produjo 54 mg (50%) de ácido 3-(2-metilpiperidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

- 15 LC-MS: (ES, m/z) 348 $[M+H]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,26 (s, 1H), 7,99-7,92 (m, 4H), 7,57-7,51 (m, 3H), 4,7-4,5 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,10-3,3 (m, 1H), 1,62-1,34 (m, 6H), 1,08-1,04 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 37

- 20 Ácido 3-(ciclopropil(metil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



Etapa 1. 3-(ciclopropilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo

- 25 En un tubo sellado de 20 ml, se puso 3-cloro-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0,67 mmol, 1,00 equiv.), ciclopropanamina (10 ml), DMSO (1 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con H_2O . Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se aplicaron sobre una columna de gel de sílice con EP/AE (50:1). Esto produjo 182,4 mg (83%) de 3-(ciclopropilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 320 $[M+H]^+$

Etapa 2. Ácido 3-(ciclopropil(metil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico

- 30 En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 3-(ciclopropilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (182,4 mg, 0,56 mmol, 1,00 equiv, 98%) en tetrahidrofurano (17 ml). Se añadió hidruro de sodio (274,5 mg, 11,44 mmol, 20,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A esto siguió la adición gota a gota de CH_3I (809,4 mg, 5,70 mmol, 10,00 equiv.) con agitación a 0°C . La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante una noche a

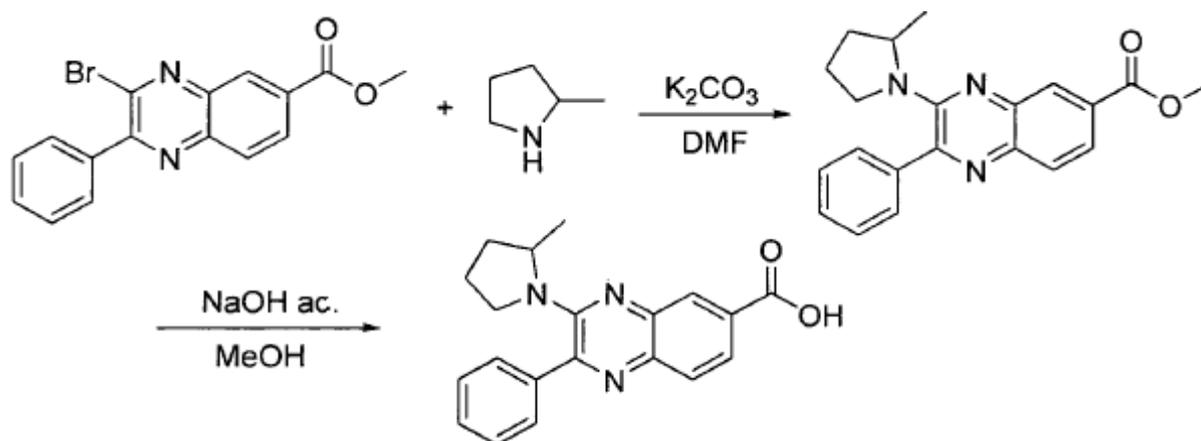
temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó con 10 ml de agua. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua y metanol. Esto produjo 66,5 mg (36%) de ácido 3-(ciclopropil(metil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

5 LC-MS: (ES, m/z): 320 $[M+H]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,26 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,80-7,78 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7,51-7,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,45 (s, 1H), 0,43 (s, 4H).

Ejemplo 38

Ácido 3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



10

Etapa 1. 3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo

En un tubo sellado de 8 ml, se puso 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.), 2-metilpirrolidina (74,8 mg, 0,88 mmol, 2,00 equiv.), carbonato potásico (181,6 mg, 1,32 mmol, 3,00 equiv.) y N,N-dimetilformamida (4 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y la solución resultante se extrajo con 5x20 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). Esto produjo 110,3 mg (72%) de 3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un aceite amarillo.

15

LC-MS: (ES, m/z): 348 $[M+H]^+$

20 Etapa 2. Ácido 3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (110 mg, 0,32 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (20 ml). A continuación se añadió una solución de hidróxido de sodio (63,4 mg, 1,58 mmol, 5,00 equiv.) en agua (2,5 ml) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante 8 horas a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó con 10 ml de agua. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con hexano. Esto produjo 40 mg (38%) de 3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

25

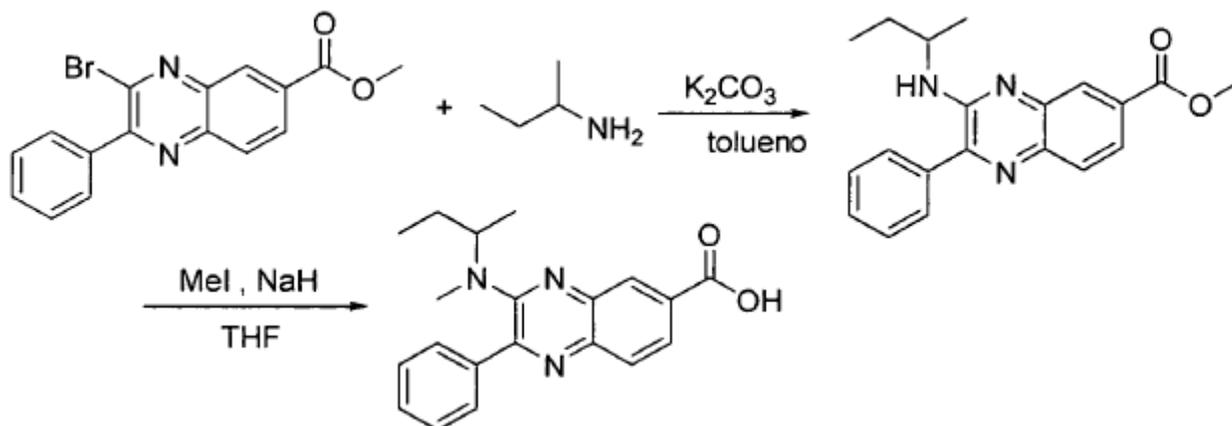
LC-MS: (ES, m/z): 334 $[M+H]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,25 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,74-7,72 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7,54-7,51 (d, $J = 9$ Hz, 3H), 4,24-4,22 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,12 (s, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,53 (s, 2H), 1,33-1,31 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

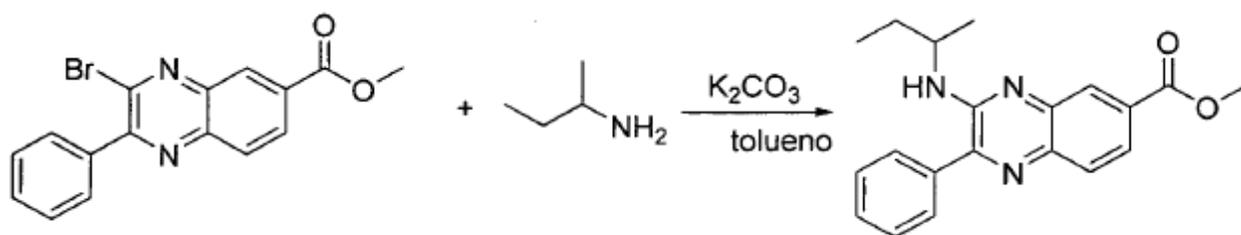
30

Ejemplo 39

Ácido 3-(sec-butil(metil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



Etapa 1. 3-(sec-butilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo



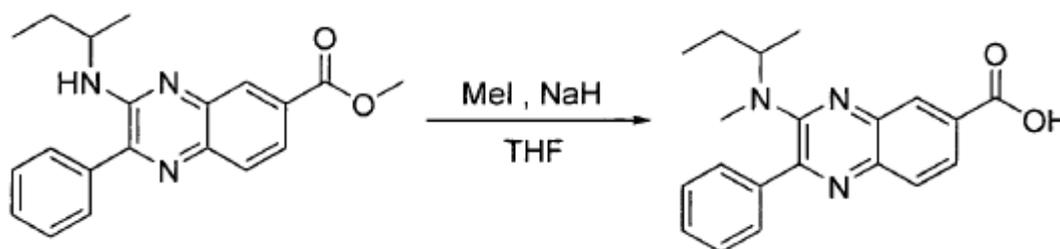
5

En un tubo de 8 ml sellado, se puso 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.), butan-2-amina (193 mg, 2,64 mmol, 6,00 equiv.), carbonato potásico (181,6 mg, 1,32 mmol, 3,00 equiv.), tolueno (3 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto produjo 109 mg (en bruto) de 3-(sec-butilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un aceite amarillo.

10

LC-MS: (ES, m/z): 336 $[M+H]^+$

Etapa 2 Ácido 3-(sec-butil(metil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



15

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(sec-butilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (133,6 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (12 ml) e hidruro de sodio (96 mg, 4,00 mmol, 10,03

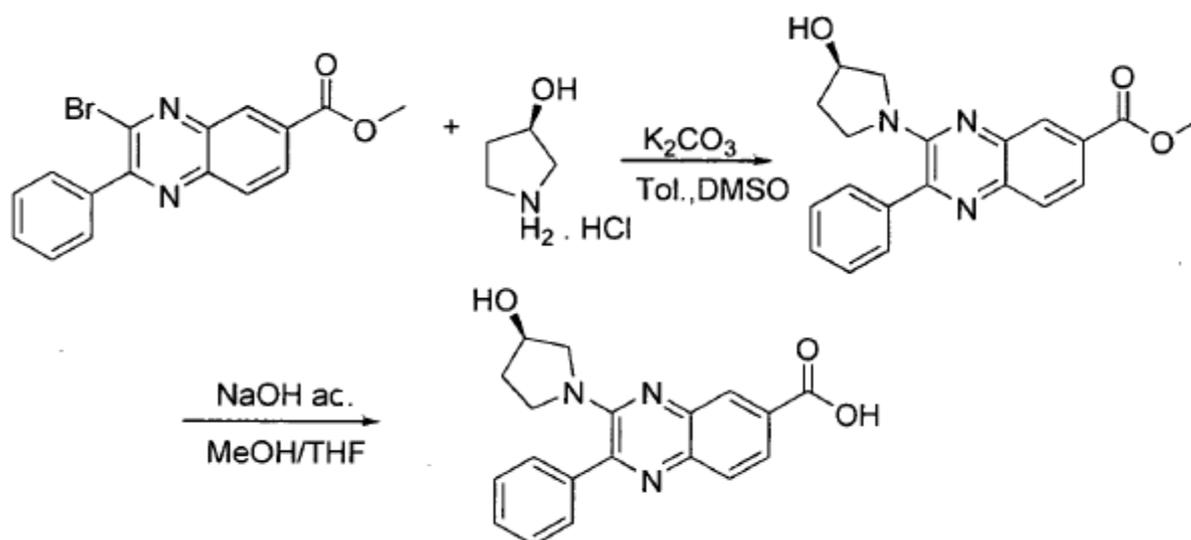
equiv.). La solución resultante se agitó 1 h a temperatura ambiente. A continuación se añadió gota a gota con agitación una solución de yoduro de metilo (284 mg, 2,00 mmol, 5,01 equiv.) en tetrahidrofurano (1 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El valor del pH de la solución se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con diclorometano/éter de petróleo (10: 1). El producto bruto (130 mg) se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (1 # -Waters 2767-1): Columna, SunFire Prep C18, 5 μ m, 19*100 mm; fase móvil, agua con 0,05% de ATF y CH₃CN (60% de CH₃CN hasta el 80% en 6 min, hasta 100% en 1 min, hasta 60% en 1 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto produjo 52 mg (39%) de ácido 3-(sec-butil(metil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

10 LC-MS: (ES, m/z): 336 [M+H]⁺

¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,26 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,81-7,78 (t, J = 9 Hz, 2H), 7,57-7,51 (m, 3H), 3,99 - 3,92 (q, J = 9 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,56-1,37 (m, 2H), 1,02-1,00 (d, J = 4 Hz, 3H), 0,65-0,60 (t, J = 6 Hz, 3H).

Ejemplo 40

Ácido (R)-3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



15

Etapa 1. 3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de (R)-metilo

En un tubo sellado de 8 ml, se puso 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.), hidrocloreuro de (R)-pirrolidin-3-ol (212 mg, 1,72 mmol, 4,00 equiv.), carbonato potásico (200 mg, 1,55 mmol, 3,00 equiv.), tolueno (5 ml), DMSO (1,7 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 5x10 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (70:1). Esto produjo 147,4 mg (95%) de 3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de (R)-metilo como un sólido amarillo.

25 LC-MS (ES, m/z): 350 [M+H]⁺

Etapa 2. Ácido (R)-3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de (R)-metilo (147,4 mg, 0,42 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (15 ml). A esto siguió la adición gota a gota de una solución de hidróxido de sodio (84,5 mg, 2,11 mmol, 5,00 equiv.) en agua (2 ml) con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite. El valor del pH de la solución se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en bruto (120 mg) se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (1 # -Waters 2767-1): Columna, SunFire Prep C18, 5 μ m, 19*100 mm; fase móvil, agua con 0,05% de ATF y CH₃CN (20% de CH₃CN hasta el 50% en 6 min, hasta 100% en 1 min,

30

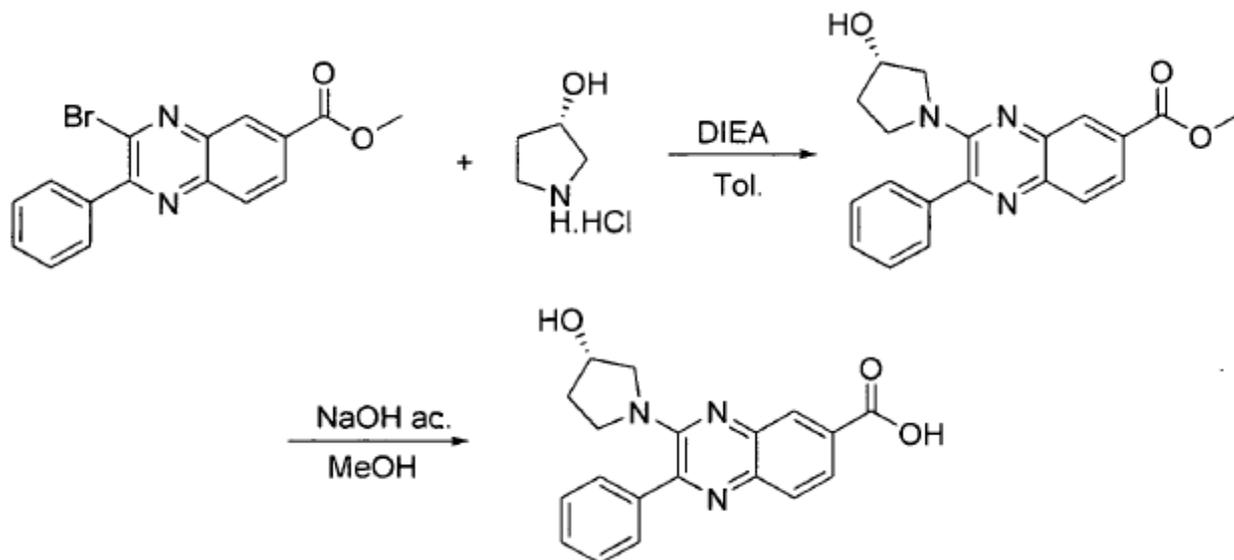
hasta 20% en 1 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto produjo 35 mg (24%) de ácido (R)-3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 336 $[M+H]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,34 (s, 1H), 8,24-7,49 (m, 7H), 4,21 (s, 1H), 3,53-3,27 (m, 3H), 3,00-2,96 (d, J = 16 Hz, 1H), 1,89-1,52 (m, 2H).

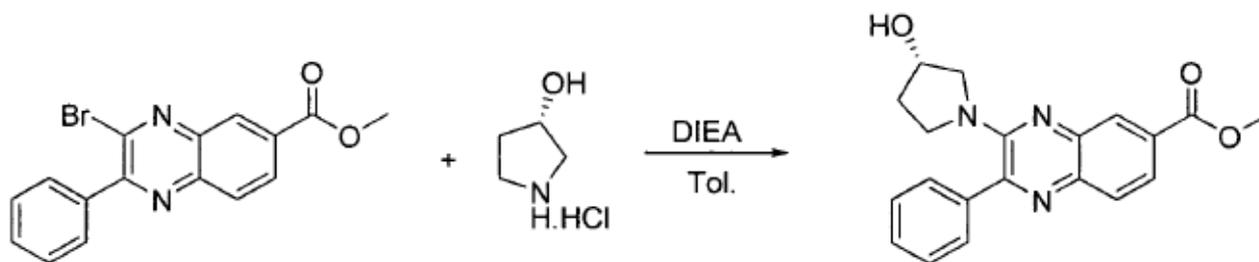
Ejemplo 41

Ácido (S)-3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



Etapa 1. 3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de (S)-metilo

10



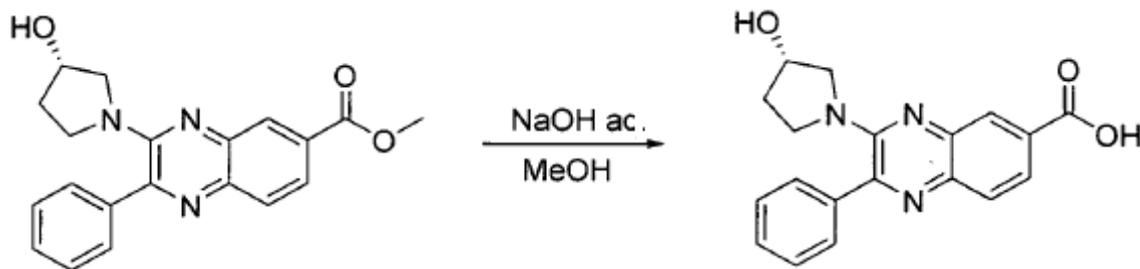
15

En un tubo sellado de 8 ml, se puso 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.), hidrocloreuro de (S)-pirrolidin-3-ol (163 mg, 1,32 mmol, 3,00 equiv.), DIEA (227 mg, 1,76 mmol, 4,00 equiv.), tolueno (4 ml), en DMSO (2 ml). La solución resultante se agitó a 100°C durante 7 horas. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con 5x15 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol (70:1). Esto produjo 176 mg (en bruto) de 3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de (S)-metilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 350 $[M+H]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8,56 (s, 1H), 8,04-7,96 (m, 2H), 7,75-7,73 (t, J = 1,5 Hz, 2H), 7,54-7,46 (m, 3H), 4,50 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,70-3,30 (m, 4H), 2,00 (s, 2H).

Etapa 2. Ácido (S)-3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



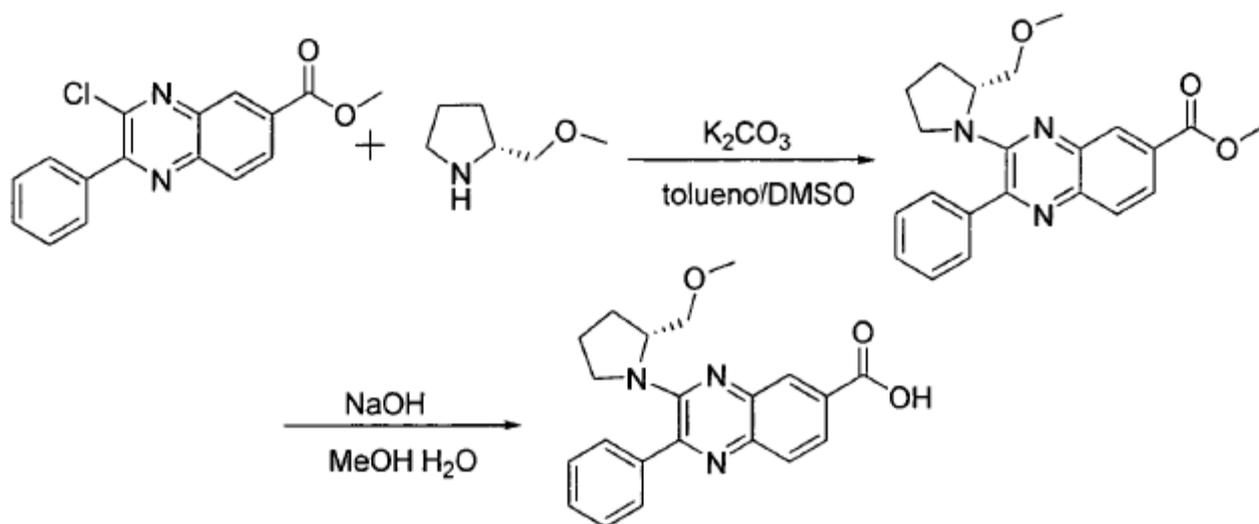
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de (S)-metilo (170 mg, 0,49 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (20 ml). A esto siguió la adición gota a gota de una solución de hidróxido de sodio (97,4 mg, 2,44 mmol, 5,00 equiv.) en agua (2,5 ml) con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite. El valor del pH de la solución se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua y metanol. El sólido se secó en un horno. Esto produjo 40 mg (25%) de ácido (S)-3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 336 $[M+H]^+$

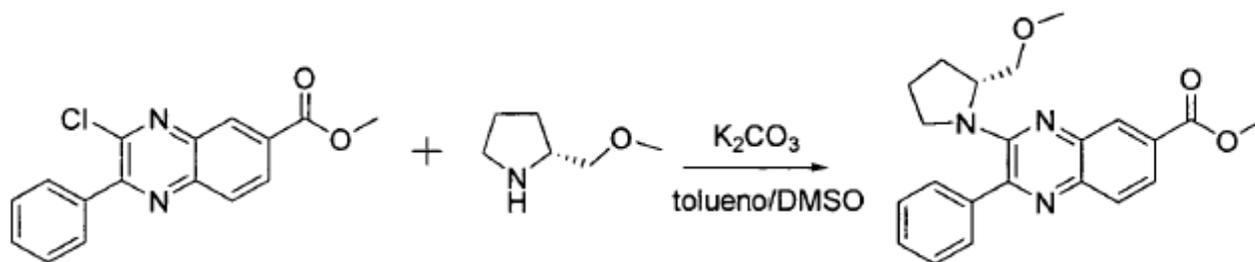
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,32-8,24 (d, $J = 24$ Hz, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,70-7,68 (m, $J = 2,1$ Hz, 2H), 7,54-7,52 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 4,89 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,55-3,49 (m, 2H), 3,00-2,96 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 1,89 -1,79 (m, 2H).

15 Ejemplo 42

Ácido (R)-3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



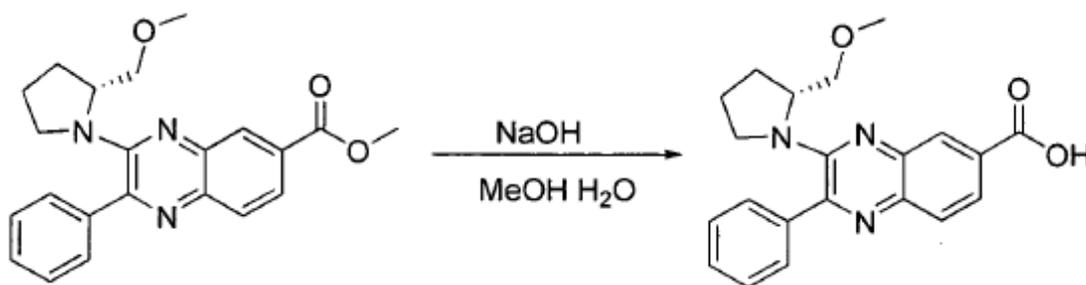
Etapa 1. 3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de (S)-metilo



En un reactor con depósito de presión de 10 ml, se puso (S)-2-(metoximetil)pirrolidina (96,45 mg, 0,85 mmol, 5,00 equiv.), 3-cloro-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (50 mg, 0,17 mmol, 1,00 equiv.), carbonato potásico (46,7 mg, 0,34 mmol, 2,00 equiv.), tolueno/DMSO (2/0,4 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto produjo 17 mg (27%) de 3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de (S)-metilo como un sólido amarillo.

10 LC-MS (ES, m/z): 378 $[M+H]^+$

Etapla 2. Ácido (R)-3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



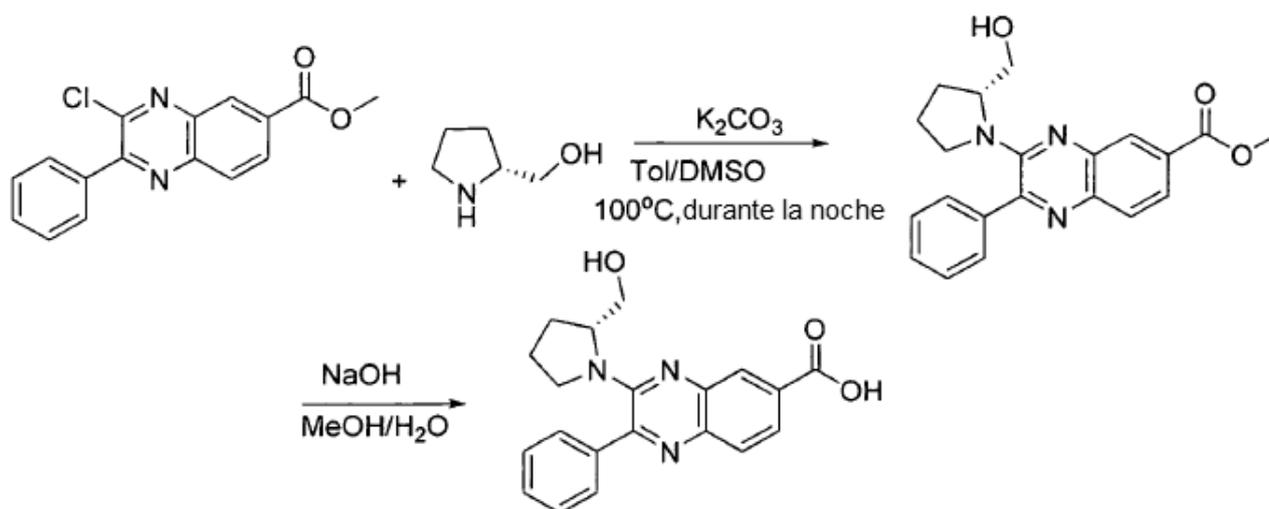
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de (R)-metilo (66 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (15 ml). Se añadió una solución de hidróxido de sodio (35 mg, 0,88 mmol, 5,00 equiv.) en agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó en 20 ml de agua. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 4-5 con ácido clorhídrico (1 mol/l). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1). Esto produjo 25 mg (39%) de ácido (R)-3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, m/z): 364 $[M+H]^+$

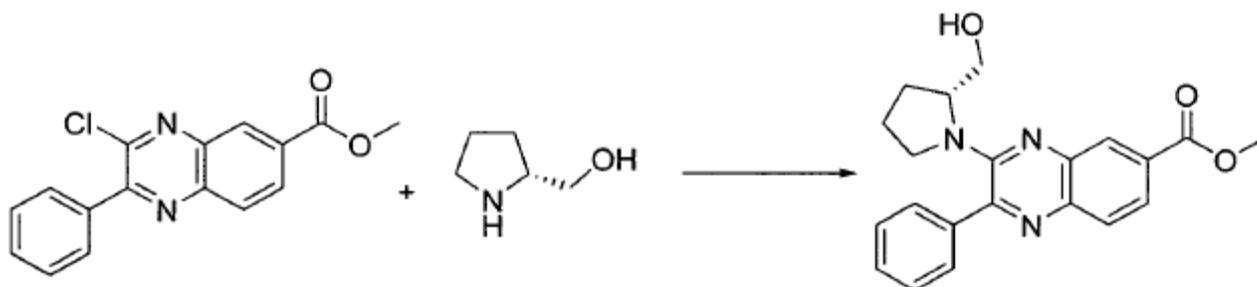
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, ppm): δ 13,12 (s, 1H), 8,243-8,239 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,56-7,49 (m, 3H), 4,51-4,47 (m, 1H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,52-3,47 (m, 1H), 3,32-3,30 (d, $J = 5,1$ Hz 1H), 2,96-2,93 (m, 2H), 2,06 a 2,03 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 2H), 1,58-1,55 (m, 1H).

25 Ejemplo 43

Ácido (R)-3-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



Etapa 1. 3-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de (R)-metilo



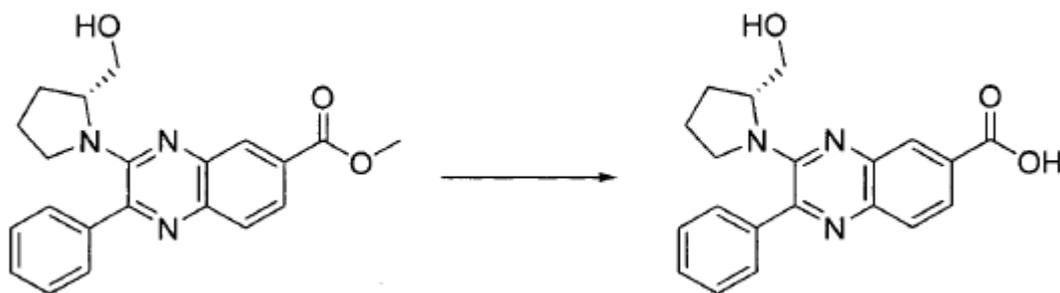
5

En un tubo sellado de 8 ml, se puso una solución de 3-cloro-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,50 mmol, 1,00 equiv.), (R)-pirrolidin-2-ilmetanol (150 mg, 1,49 mmol, 3,00 equiv.) y carbonato potásico (345 mg, 2,50 mmol, 5,00 equiv.) en Tol/DMSO (2,5/0,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100°C. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto produjo 120 mg (63%) de 10 3-(2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de (R)-metilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 364 $[M+H]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,26 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,97-7,87 (m, 2H), 7,80-7,77 (dd, $J = 1,8, 7,6$ Hz, 2H), 7,56-7,46 (m, 3H), 4,78-4,74 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,36 a 4,32 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,72-3,67 (q, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,97-2,92 (m, 2H), 2,04-1,75 (m, 4H).

15 Etapa 2. Ácido (R)-3-(2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



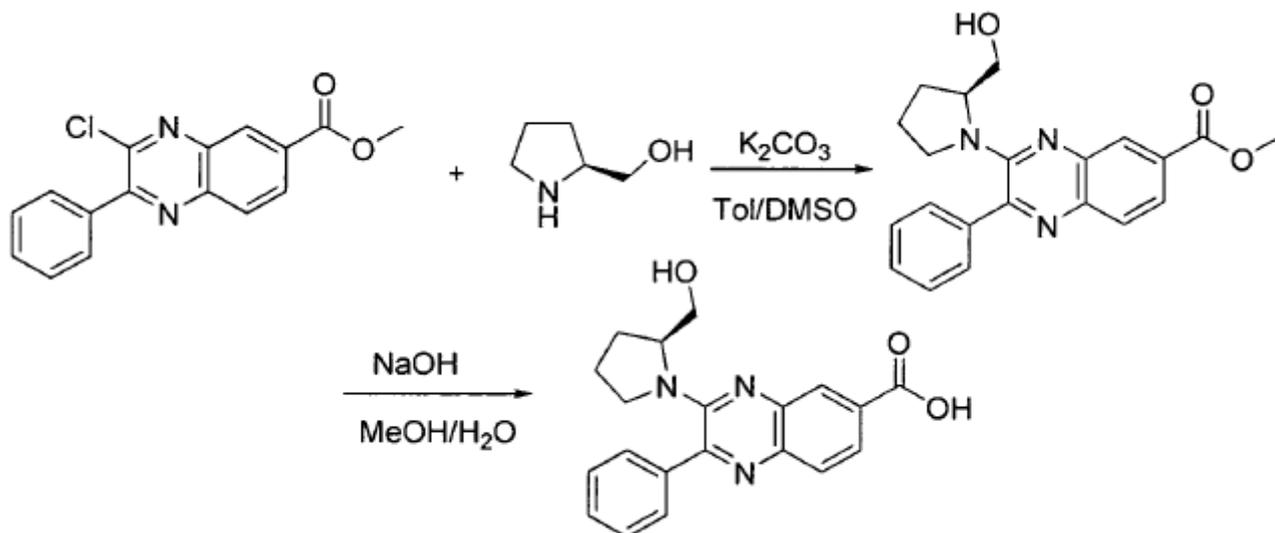
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 3-(2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de (R)-metilo (120 mg, 0,33 mmol, 1,00 equiv.) e hidróxido sódico (66 mg, 1,65 mmol, 4,99 equiv.) en metanol/H₂O (20/5 ml). La reacción se agitó durante 5 h a 70°C y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en 20 ml de H₂O y se lavó con 10 ml de EtOAc. El pH de la capa acuosa se ajustó a 7 con HCl 1 N y se extrajo con DCM/MeOH (10/l, 20 mlx5). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. Esto produjo 80 mg (66%) de ácido (R)-3-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, *m/z*): 350 [M+H]⁺

10 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,21 (s, 1H), 7,94-7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,82-7,76 (m, 3H), 7,53-7,45 (m, 3H), 4,35 (s, 1H), 3,69-3,67 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 3,00-2,89 (m, 2H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,91-1,74 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 1H).

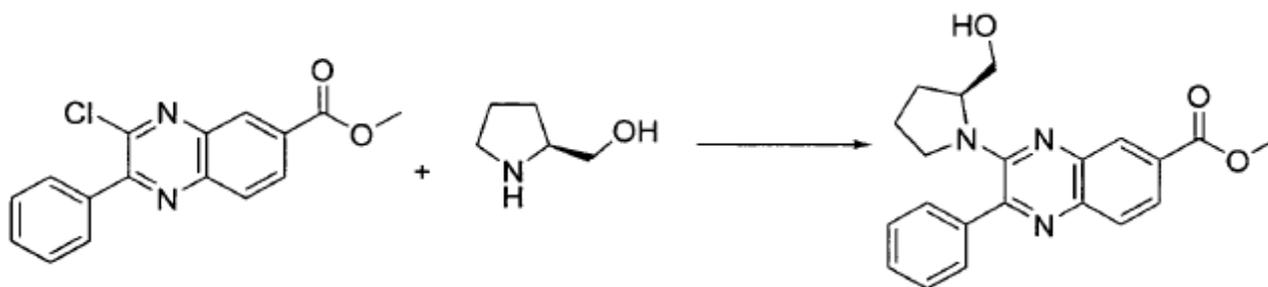
Ejemplo 44

Ácido (S)-3-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



15

Etapa 1. 3-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de (S)-metilo

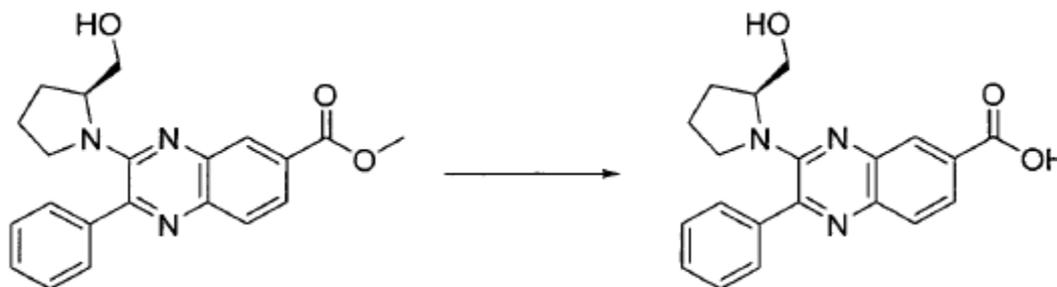


En un tubo sellado de 8 ml, se puso una solución de 3-cloro-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,50 mmol, 1,00 equiv.), (S)-pirrolidin-2-ilmetanol (150 mg, 1,49 mmol, 3,00 equiv.), carbonato potásico (345 mg, 2,50 mmol, 5,00 equiv.) en Tol/DMSO (2,5/0,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100°C. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto produjo 104 mg (54%) de 3-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de (S)-metilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 364 [M+H]⁺

¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,26 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,97-7,87 (m, 2H), 7,80-7,77 (m, 2H), 7,55-7,47 (m, 3H), 4,78-4,73 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,35-4,32 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,00-2,92 (m, 2H), 1,99-1,49 (m, 4H).

Etapla 2. Ácido (S)-3-(2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



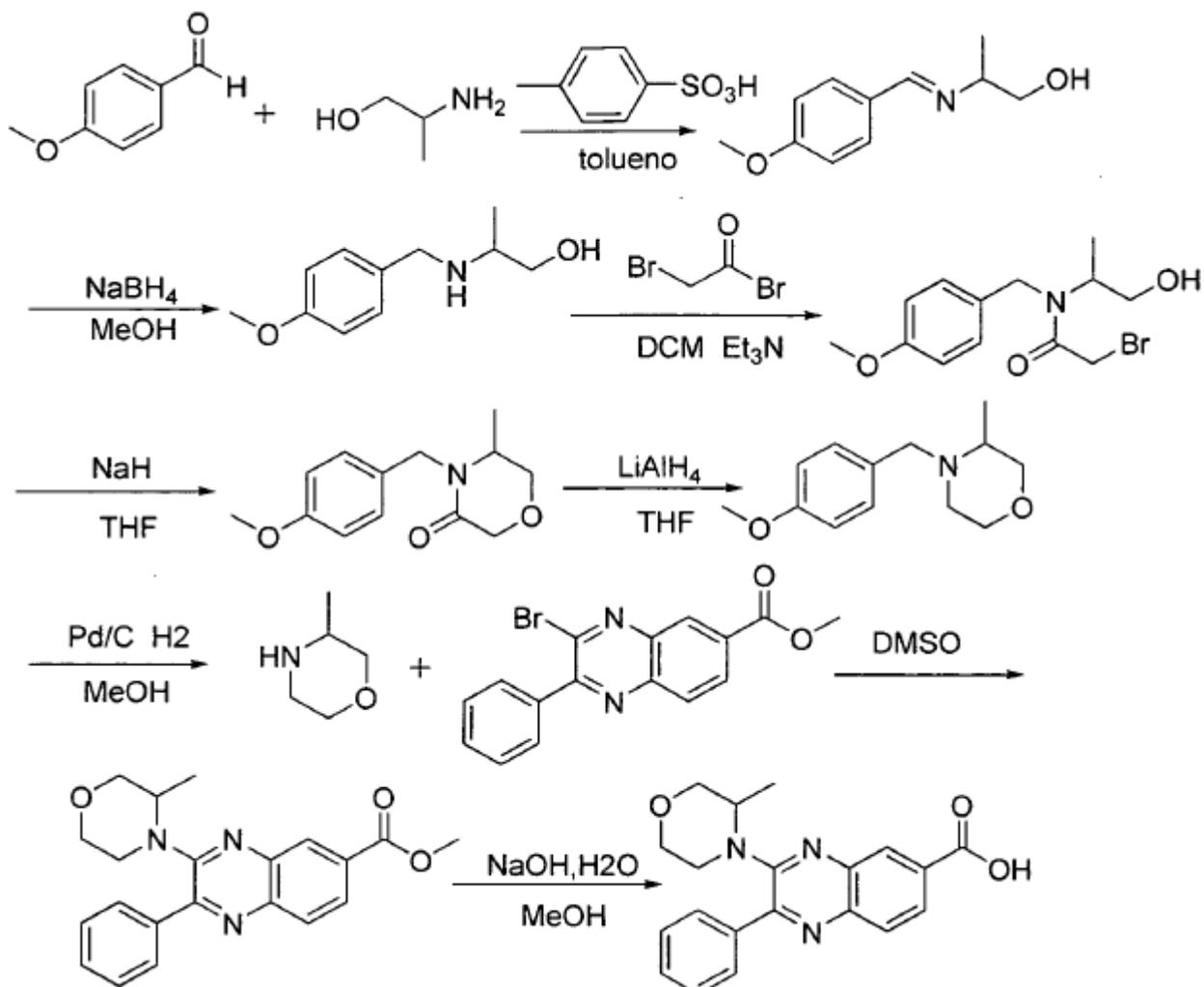
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 3-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de (S)-metilo (104 mg, 0,29 mmol, 1,00 equiv.) e hidróxido de sodio (57,3 mg, 1,43 mmol, 5,00 equiv.) en metanol/H₂O (20/5 ml). La reacción se agitó durante 5 h a 70°C, se concentró hasta sequedad, se disolvió en 20 ml de H₂O y se lavó con 10 ml de EtOAc. La capa acuosa se ajustó a pH 7 con HCl 1 N y se extrajo con DCM/MeOH (10/1, 20 mlx5). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Esto produjo 45 mg (43%) de ácido (S)-3-(2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 350 [M+H]⁺

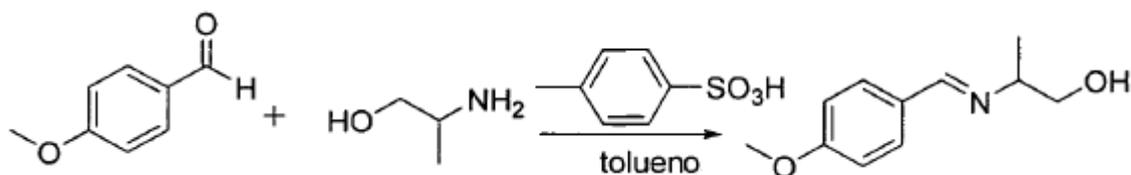
¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,23 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,93-7,86 (m, 2H), 7,80-7,77 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 3H), 4,75 (s, 1H), 4,34 (t, J = 3 Hz, 1H), 3,73-3,64 (m, 2H), 2,97-2,91 (m, 2H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,89-1,75 (m, 2H), 1,58-1,53 (m, 1H).

25 Ejemplo 45

Ácido 3-(3-metilmorfolino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



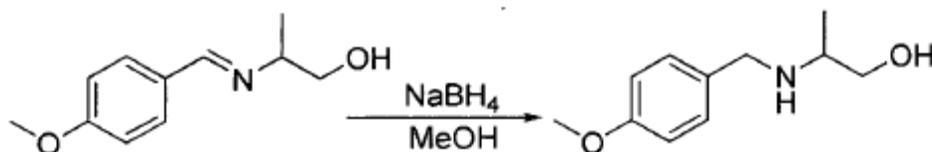
Etapa 1. (E)-2-(4-metoxibencilidenamino)propan-1-ol



5 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso 4-metoxibenzaldehído (54,4 g, 400,00 mmol, 1,00 equiv.), 2-aminopropan-1-ol (30 g, 400,00 mmol, 1,00 equiv.), ácido 4-metilbencensulfónico (3,84 g, 20,21 mmol, 0,05 equiv.), tolueno (300 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante toda la noche en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla resultante se lavó con 3x50 ml de hexano. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. Esto produjo 63 g (82%) de (E)-2-(4-metoxibencilidenamino)propan-1-ol como un sólido blanco.

10 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8,289 (s, 1H), 7,713-7,666 (m, 2H), 6,960-6,913 (m, 2H), 3,861 (s, 3H), 3,712-3,693 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,522-3,460 (m, 1H), 1,255-1,240 (t, $J = 4,5$ Hz, 3H).

Etapa 2. 2-(4-metoxibencilamino)propan-1-ol

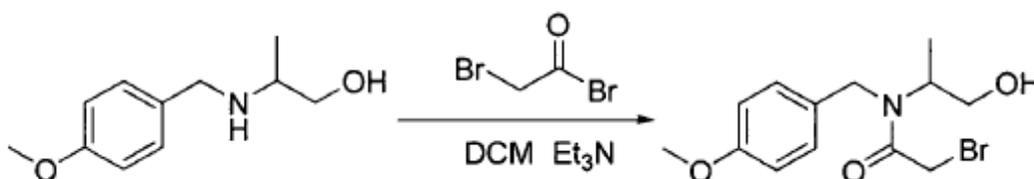


En un 3 bocas matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso una solución de (E)-2-(4-metoxibencilidenamino)propan-1-ol (15 g, 77,72 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (150 ml) . A esto siguió la adición de NaBH₄ (5,88 g, 155,56 mmol, 2,00 equiv.) en varios lotes a -10-0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a -10-0°C en un baño de hielo/sal.
 5 La mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó con 200 ml de agua. La solución acuosa resultante se extrajo con 3x100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío. Esto produjo 11,1 g (73%) de 2-(4-metoxibencilamino)propan-1-ol como un sólido blanco.

LC-MS: (ES, *m/z*): 196 [M+H]⁺

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7,281-7,251 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 6,907-6,860 (m, 2H), 3,817 (s, 3H), 3,722-3,592
 10 (m, 2H), 3,323-3,264 (m, 1H), 2,887-2,830 (m, 1H), 1,120-1,098 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H)

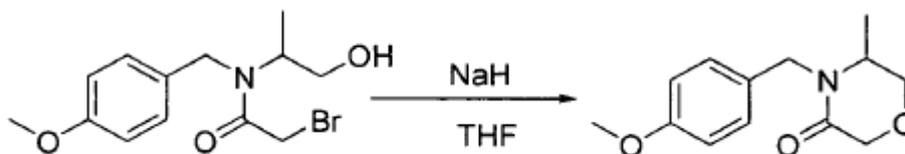
Etapa 3. N-(4-metoxibencil)-2-bromo-N-(1-hidroxiopropan-2-il)acetamida



En un matraz de fondo redondo de 250 ml de 3 bocas, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 2-(4-metoxibencilamino) propan-1-ol (11 g, 56,41 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (100
 15 ml). A esto siguió la adición de trietilamina (5,7 g, 56,44 mmol, 1,00 equiv.). A esto se añadió gota a gota con agitación una solución de bromuro de 2-bromoacetilo (11,4 g, 56,44 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (50 ml) entre -17~ y 25°C. La solución resultante se agitó durante 1 h entre -17~ y 25°C en un baño de nitrógeno líquido. La mezcla resultante se lavó con 3x100 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Esto produjo 16 g (90%) de N-(4-metoxibencil)-2-bromo-N-(1-hidroxiopropan-2-il)acetamida en
 20 forma de aceite de color amarillo.

LC-MS: (ES, *m/z*): 316 [M+H]⁺

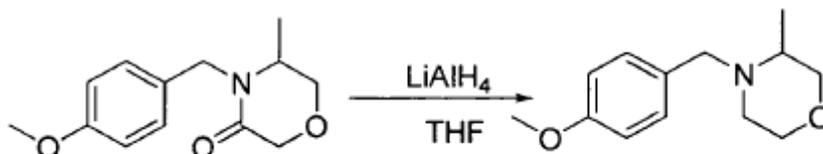
Etapa 4. 4-(metoxibencil)-5-metilmorfolin-3-ona



En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de hidruro de sodio (3,46 g, 100,92 mmol, 2,00 equiv, 70%) en tetrahidrofurano (200 ml). A esto siguió la adición gota a gota de una solución de N-(4-metoxibencil)-2-bromo-N-(1-hidroxiopropan-2-il)acetamida (16 g, 50,47 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (100 ml) con agitación a 25°C. La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C en un baño de aceite. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 200 g de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 5x200 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas se lavaron con 3x50 ml de H₂O. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Esto produjo 11,9 g (en bruto) de 4-(4-metoxibencil)-5-metilmorfolin-3-ona como un aceite
 25 amarillo.
 30

LC-MS: (ES, m/z): 236 [M+H]⁺

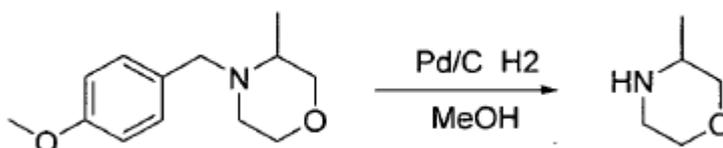
Etapa 5. 4-(4-metoxibencil)-3-metilmorfolina



5 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de LiAlH₄ (3,83 g, 100,79 mmol, 2,00 equiv.) en tetrahidrofurano (100 ml). A esto siguió la adición gota a gota de una solución de 4-(4-metoxibencil)-5-metilmorfolin-3-ona (11,9 g, 50,42 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (50 ml) con agitación a 0°C. La solución resultante se calentó a reflujo durante 1 h en un baño de aceite y se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 100 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3x200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30). Esto produjo 7 g (58%) de 4-(4-metoxibencil)-3-metilmorfolina como un aceite amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 222 [M+H]⁺

Etapa 6. 3-metilmorfolina



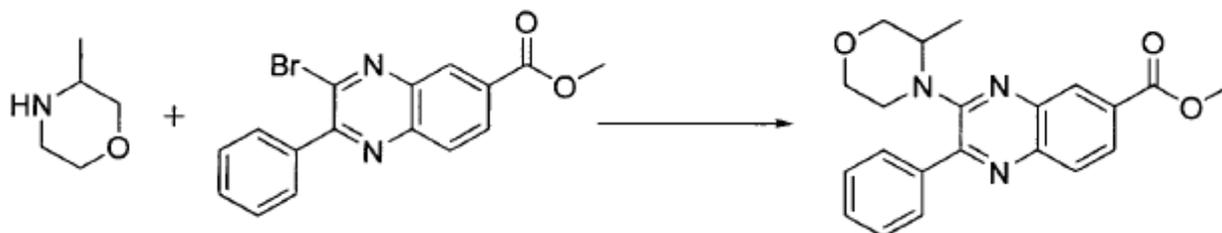
15

En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 4-(4-metoxibencil)-3-metilmorfolina (7 g, 31,53 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (70 ml). A esto siguió la adición de paladio en carbono (10%) (2 g). A continuación se introdujo H₂ (g). La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite. Los sólidos se separaron por filtración. La solución resultante se concentró al vacío. Esto produjo 2,1 g (66%) de 3-metilmorfolina como un aceite amarillo.

20

LC-MS: (ES, m/z): 102 [M+H]⁺

Etapa 7. 3-(3-metilmorfolino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo

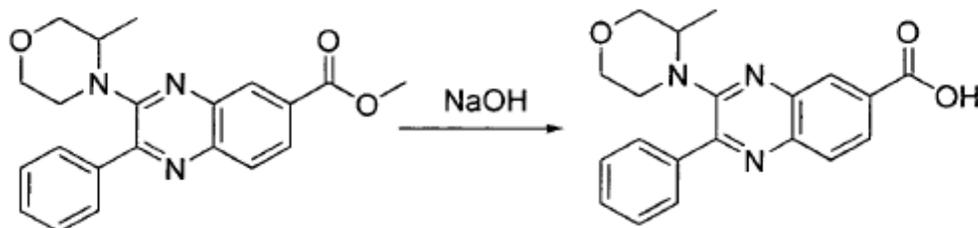


25 En un tubo sellado de 10 ml, se puso 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.) y 3-metilmorfolina (443 mg, 4,39 mmol, 10,00 equiv.) en DMSO (1 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto produjo 46 mg (29%) de 3-(3-metilmorfolino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 364 $[M+H]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8,615-8,609 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,158-7,984 (m, 4H), 7,574-7,502 (m, 3H), 4,053-3,403 (m, 10H), 1,218-1,196 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Etapa 8. Ácido 3-(3-metilmorfolino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



5

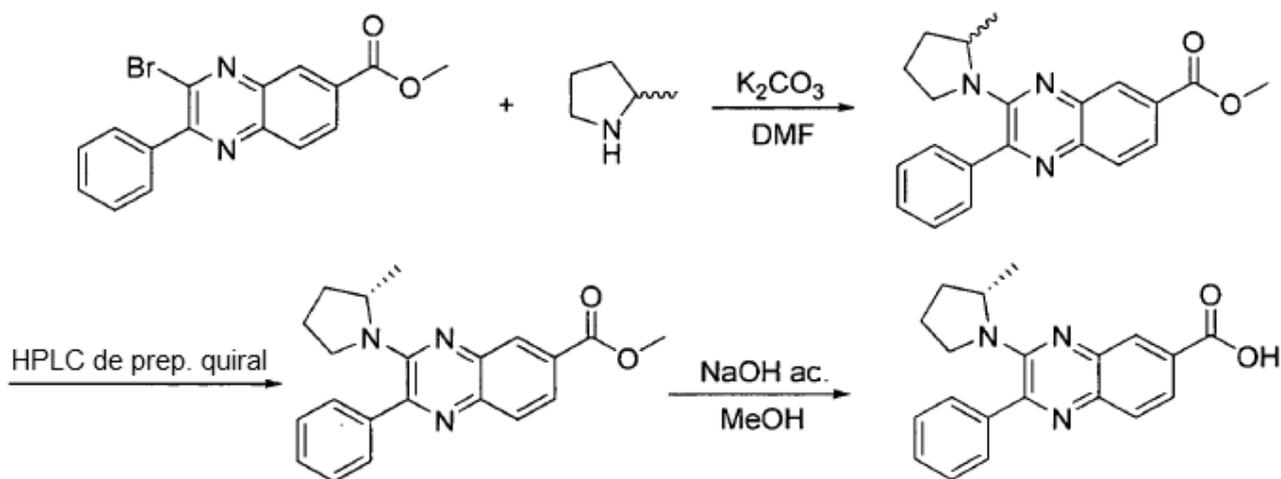
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(3-metilmorfolino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (45 mg, 0,12 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (10 ml). A continuación se añadió una solución de hidróxido de sodio (25 mg, 0,62 mmol, 5,00 equiv.) en agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó en 20 ml de agua. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 4-5 con ácido clorhídrico (1 mol/l). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. Esto produjo 40 mg (90%) de ácido 3-(3-metilmorfolino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 350 $[M+H]^+$

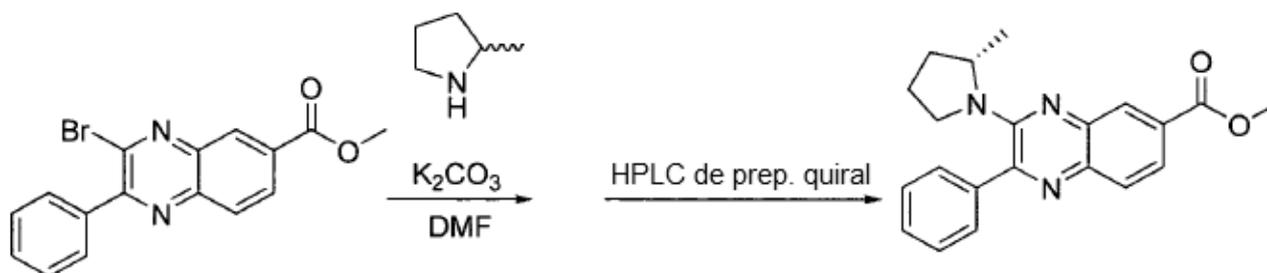
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, ppm): δ 13,257 (s, 1H), 8,310 (s, 1H), 8,037-7,963 (m, 4H), 7,585-7,504 (m, 3H), 3,818-3,770 (m, 2H), 3,732-3,437 (m, 3H), 3,312-3,171 (m, 2H), 1,074-1,096 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 46

Ácido (S)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



Etapa 1. 3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6- carboxilato de (S)-metilo

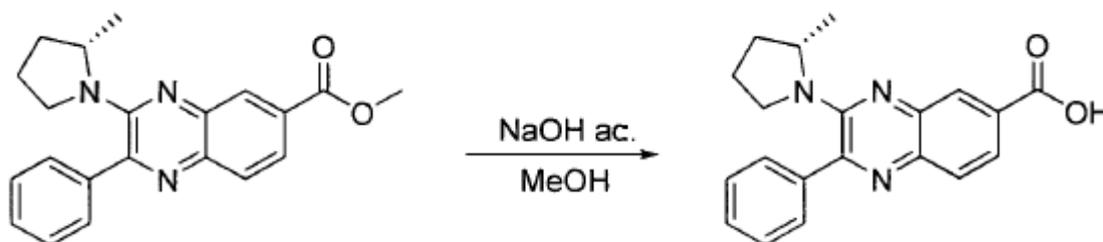


En un tubo sellado de 20 ml, se puso 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (500 mg, 1,67 mmol, 1,00 equiv.), 2-metilpirrolidina (285 mg, 2,92 mmol, 2,00 equiv.), carbonato potásico (693,8 mg, 4,01 mmol, 3,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (6 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con 12x20 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de de etilo/éter de petróleo (1:100). Esto produjo 590,7 mg (92%) de 3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un aceite amarillo. A continuación se envió el isómero a HPLC preparativa quiral para obtener el producto de 3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de (S)-metilo (193,6 mg).

LC-MS: (ES, m/z): 348 $[M+H]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8,26-8,25 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7,96-7,87 (m, 2H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,57-7,47 (m, 3H), 4,27-4,20 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,01-2,93 (m, 2H), 2,11 (s, 1H), 1,76-1,75 (d, $J=3\text{ Hz}$, 1H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,34-1,32 (d, $J=6\text{ Hz}$, 3H).

Etapa 2. Ácido (S)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



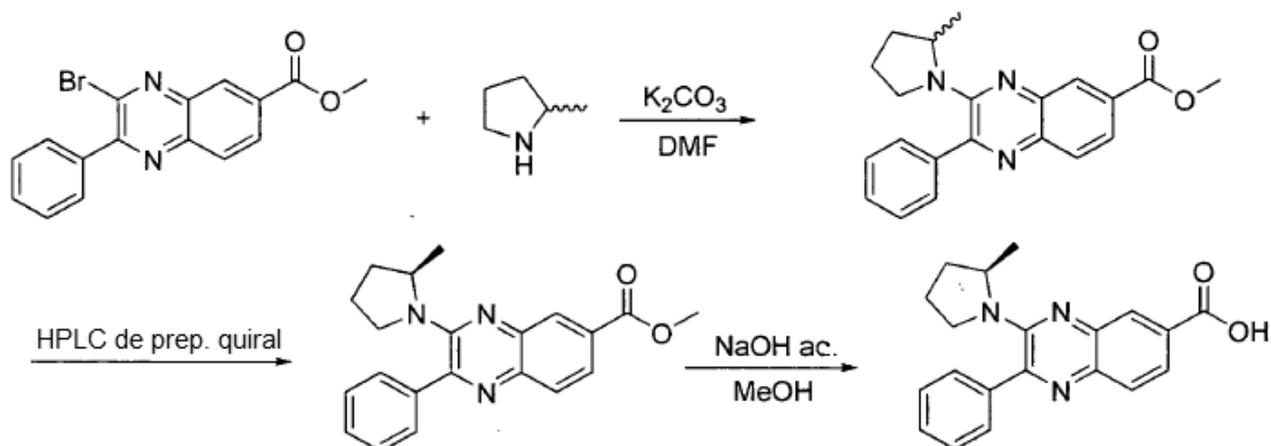
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de (S)-metilo (193,6 mg, 0,56 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (15 ml). Se añadió una solución de hidróxido de sodio (111,6 mg, 2,79 mmol, 5,00 equiv.) en agua (1,5 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite y se concentró a sequedad. El residuo se diluyó en 10 ml de agua y se ajustó a pH = 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. El sólido resultante se recogió por filtración. Esto produjo 130 mg (69%) de ácido (S)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, m/z): 334 $[M+H]^+$

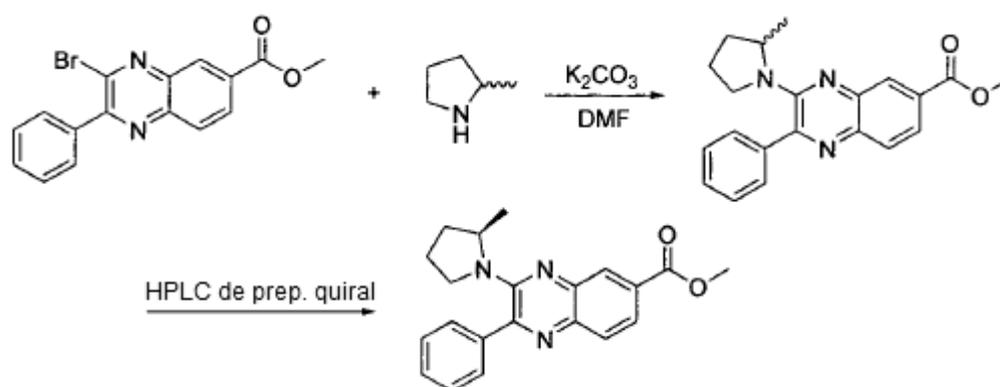
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,25 (s, 1H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,75-7,73 (d, $J=6\text{ Hz}$, 2H), 7,56-7,49 (m, 3H), 4,27-4,21 (m, 1H), 3,02-2,94 (m, 2H), 2,12 (s, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,56-1,51 (m, 2H), 1,34-1,32 (d, $J=6\text{ Hz}$, 3H).

Ejemplo 47

Ácido (S)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



Etapa 1. 3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de (R)-metilo

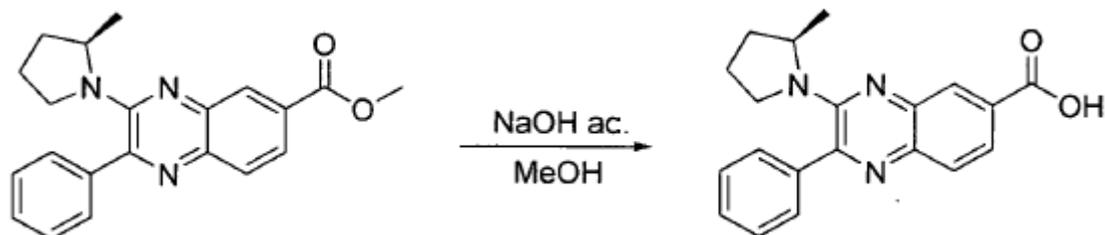


- 5 En un tubo sellado de 20 ml, se puso 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (500 mg, 1,67 mmol, 1,00 equiv.), 2-metilpirrolidina (285 mg, 2,92 mmol, 2,00 equiv.), carbonato potásico (693,8 mg, 4,01 mmol, 3,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (6 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de agua. La solución acuosa resultante se extrajo con 12x20 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de de etilo/éter de petróleo (1:100). Esto produjo 590,7 mg (92%) de 3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un aceite amarillo. A continuación el isómero fse envió a HPLC preparativa quiral para obtener el producto de 3-(2-metilpirrolidin-1 il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de (R)-metilo (178 mg).

LC-MS: (ES, m/z): 348 $[M+H]^+$

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,26-8,25 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,96-7,88 (m, 2H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,55-7,47 (m, 3H), 4,22 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,98 (m, 2H), 2,11 (s, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,53 (m, 2H), 1,33-1,31 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

Etapa 2. Ácido (R)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de (R)-metilo (178 mg, 0,51 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (15 ml). Se añadió una solución de hidróxido de sodio (102,6 mg, 2,56 mmol, 5,00 equiv.) en agua (1,5 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite y se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con 10 ml de agua y el valor del pH de la solución acuosa se ajustó a pH = 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. El sólido resultante se recogió por filtración como producto. Esto produjo 130 mg (75%) de ácido (R)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-fenilquinoxalina 6-carboxílico como un sólido amarillo.

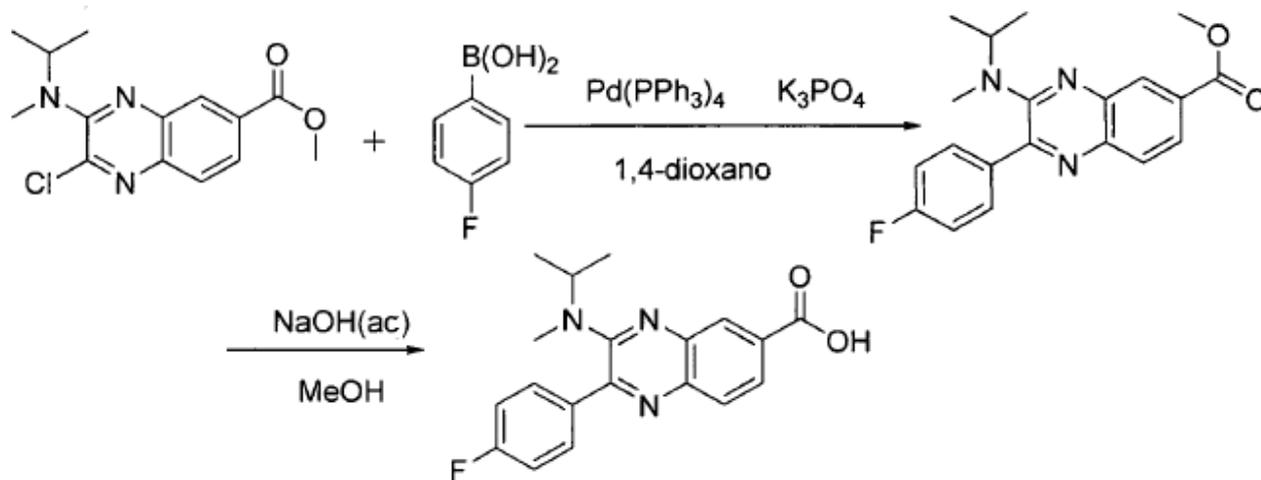
10 LC-MS: (ES, m/z) 334 $[M+H]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,25 (s, 1H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,75-7,73 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7,56-7,49 (m, 3H), 4,25-4,23 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 3,02-2,94 (m, 2H), 2,12 (s, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,54 (s, 2H), 1,34-1,32 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

Ejemplo 48

Ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico

15



Etapa 1. 2-(4-fluorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina 6-carboxilato de metilo

En un tubo sellado de 10 ml, se puso de 2-cloro-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (40 mg, 0,14 mmol, 1,00 equiv.), ácido, 4-fluorofenilbórico (57,4 mg, 0,41 mmol, 3,00 equiv.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (31,4 mg, 0,03 mmol, 0,20 equiv.), K_3PO_4 (116 mg, 0,55 mmol, 4,00 equiv.), 1,4 dioxano (3 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 110°C en un baño de aceite. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC de preparación con acetato de etilo/éter de petróleo (1:8). Esto produjo 42 mg (87%) de 2-(4-fluorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 354 $[M+H]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8,600-8,595 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,094-7,903 (m, 4H), 7,281-7,180 (m, 2H), 4,295-4,251 (m, 1H), 4,006 (s, 3H), 2,779 (s, 3H), 1,127-1,105 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Etapa 2. Ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico

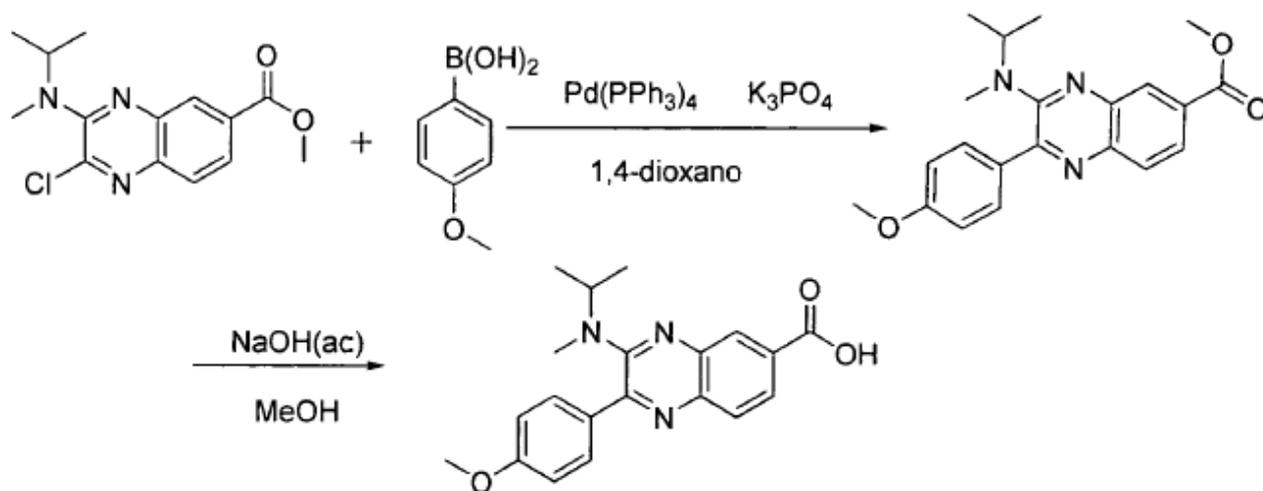
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 2-(4-fluorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (40 mg, 0,11 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (10 ml). A continuación se añadió una solución de hidróxido de sodio (22,67 mg, 0,57 mmol, 5,00 equiv.) en agua (1 ml). La solución resultante se agitó durante 5 h a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 20 ml de agua. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 4-5 con ácido clorhídrico ac. (1 mol/l). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. Esto produjo 30 mg (76%) de ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$

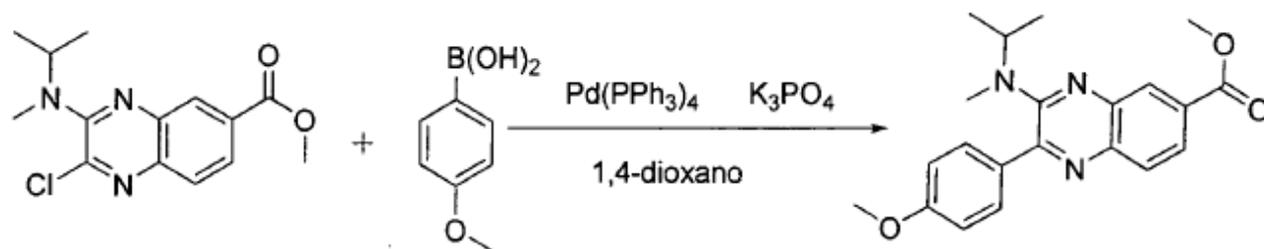
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, ppm): δ 13,192 (s, 1H), 8,264 (s, 1H), 7,946-7,897 (m, 4H), 7,404-7,346 (m, 2H), 4,189-4,146 (m, 1H), 2,671 (s, 3H), 1,053-1,032 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H).

Ejemplo 49

15 Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(4-metoxifenil)quinoxalina-6-carboxílico



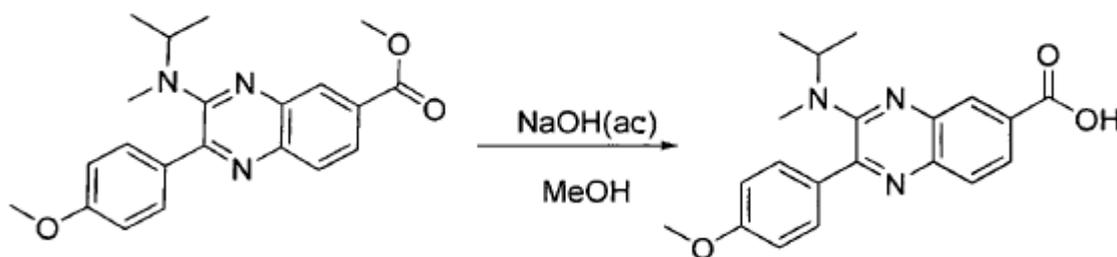
Etapa 1. 3-(isopropil(metil)amino)-2-(4-metoxifenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo



En un tubo sellado de 10 ml, se puso 2-cloro-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (40 mg, 0,14 mmol, 1,00 equiv.), ácido 4-metoxifenilbórico (62,6 mg, 0,41 mmol, 3,00 equiv.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (31,4 mg, 0,03 mmol, 0,20 equiv.), K_3PO_4 (116 mg, 0,55 mmol, 4,00 equiv.), 1,4-dioxano (3 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 110°C en un baño de aceite. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC de preparación con acetato de etilo/éter de petróleo (1:8). Esto produjo 40 mg (80%) de 3-(isopropil(metil)amino)-2-(4-metoxifenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

25 LC-MS: (ES, m/z): 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapa 2. Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(4-metoxifenil)quinoxalina 6-carboxílico



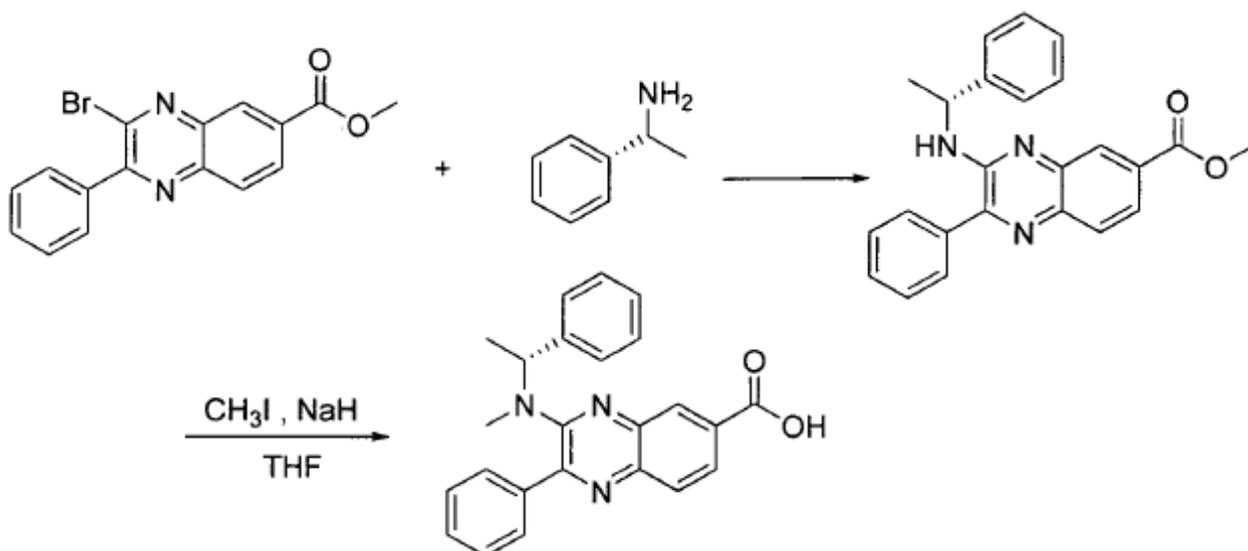
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(isopropil(metil)amino)-2-(4-metoxifenil)-quinoxalina-6-carboxilato de metilo (40 mg, 0,11 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (10 ml). A continuación se añadió una solución de hidróxido de sodio (21,9 mg, 0,55 mmol, 5,00 equiv.) en agua (1 ml). La solución resultante se agitó durante 5 horas a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 20 ml de agua. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 4-5 con ácido clorhídrico ac. 1 N. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. Esto produjo 25 mg (65%) de ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(4-metoxifenil)quinoxalina 6-carboxílico como un sólido amarillo.

10 LC-MS: (ES, m/z): 352 $[M+H]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, ppm): δ 13,141 (s, 1H), 8,243 (s, 1H), 7,955-7,840 (m, 4H), 7,105-7,076 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,237-4,194 (m, 1H), 3,842 (s, 3H), 2,683 (s, 3H), 1,059-1,037 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Ejemplo 50

Ácido (R)-3-(metil(1-feniletíl)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



15

Etapa 1. 2-fenil-3-(1-feniletilamino)quinoxalina-6-carboxilato de (R)-metilo

En un reactor con depósito de presión 8 ml, se puso 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.), (R)-1-feniletanamina (4 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto produjo 144 mg (81%) de 2-fenil-3-(1-feniletilamino)quinoxalina-6-carboxilato de (R)-metilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 384 $[M+H]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8,56 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,50-4,25 (m, 12H), 5,60-5,59 (d, $J = 3$ Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,62-1,60 (t, $J = 3$ Hz, 3H).

Etapa 2. Ácido (R)-3-(metil (1-feniletil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico

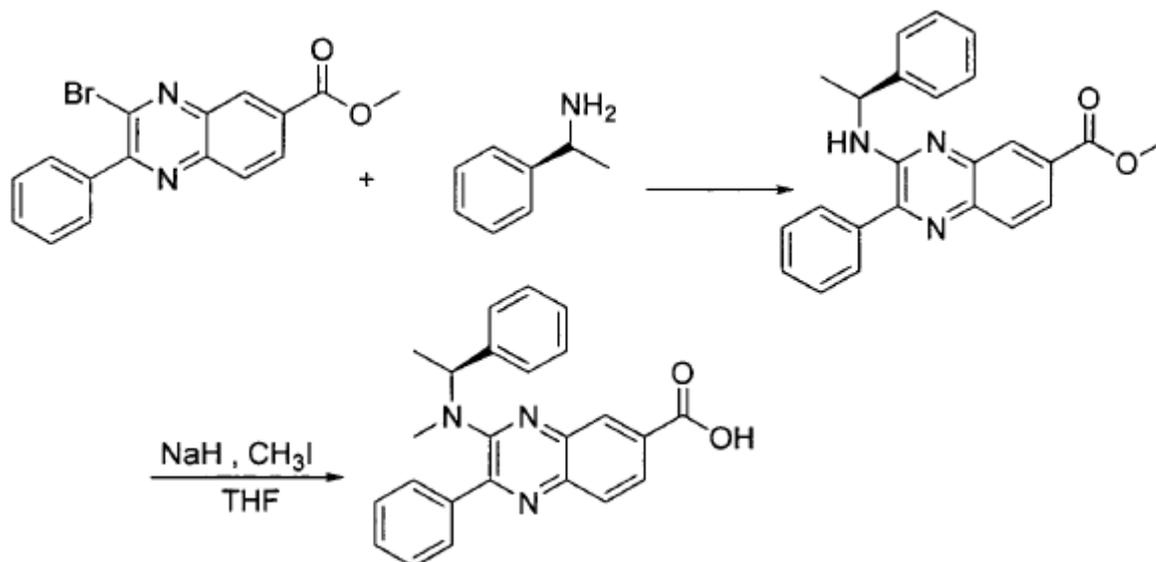
En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 2-fenil-3-(1-feniletilamino)quinoxalina-6-carboxilato de (R)-metilo (141 mg, 0,37 mmol, 1,00 equiv.) en THF (20 ml), hidruro de sodio (294,5 mg, 7,36 mmol, 20,00 equiv, 60%). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en un baño de hielo/sal. A esto siguió la adición gota a gota de una solución de CH_3I (522,8 mg, 3,68 mmol, 10,00 equiv.) en THF (1 ml) con agitación a 0°C . La solución resultante se agitó durante la noche a 20°C . El valor del pH de la solución se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1). Esto produjo 57 mg (39%) de (R)-3-(metil(1-feniletil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,24 (s, 1H), 8,01-7,99 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,91-7,83 (m, 3H), 7,54-7,47 (m, 3H), 7,36-7,22 (m, 5H), 5,45-5,42 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 2,50-2,46 (d, $J = 12$ Hz, 3H), 1,48-1,46 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

15 Ejemplo 51

Ácido (S)-3-(metil (1-feniletil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



Etapa 1. 2-fenil-3-(1-feniletilamino)quinoxalina-6-carboxilato de (S)-metilo

En un reactor con depósito a presión de 8 ml, se puso 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.), (S)-1-feniletanamina (4 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto produjo 78 mg (46%) de 2-fenil-3-(1-feniletilamino)quinoxalina-6-carboxilato de (S)-metilo como un aceite amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8,43-8,42 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,02-7,92 (m, 2H), 7,78-7,75 (m, 2H), 7,63-7,56 (m, 3H), 7,43-7,25 (m, 6H), 5,52-5,51 (t, $J = 3$ Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,62-1,56 (m, 4H).

Etapa 2. Ácido (S)-3-(metil(1-feniletil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico

En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 2-fenil-3-(1-feniletilamino)quinoxalina-6-carboxilato de (S)-metilo (110 mg, 0,29 mmol, 1,00 equiv.) en

THF (9 ml), hidruro de sodio (137,9 mg, 5,74 mmol, 20,00 equiv, 60%). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en un baño de hielo/sal. A esto siguió la adición gota a gota de una solución de CH₃I (407,8 mg, 2,87 mmol, 10,00 equiv.) en THF (1 ml) con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a 20°C en un baño de hielo/sal. El valor del pH de la solución se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla

5 resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1). Esto produjo 40 mg (36%) de (S)-3-(metil (1-feniletil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

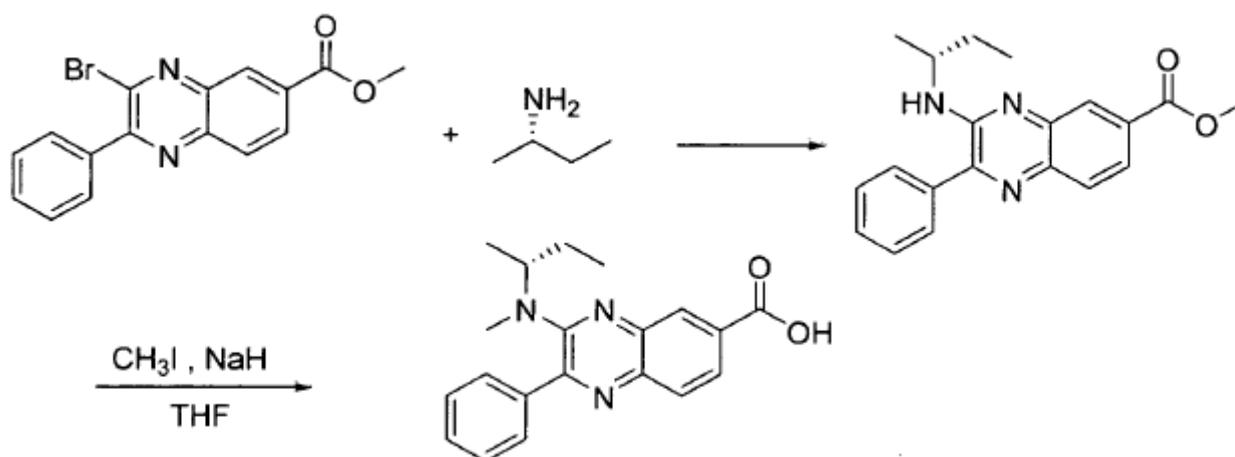
LC-MS: (ES, *m/z*): 384 [M+H]⁺

¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,26 (s, 1H), 8,02-7,95 (m, 2H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,57-7,50 (m, 3H), 7,34-7,25

10 (m, 5H), 5,55-5,48 (m, 1H), 2,51-2,48 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 1,51-1,49 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

Ejemplo 52

Ácido (R)-3-(sec-butil(metil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



Etapa 1. 3-(sec-butilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de (R)-metilo

15 En un tubo sellado de 8 ml, se puso 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,439 mmol, 1,00 equiv.), (S)-butan-2-amina (2 ml), DMSO (1 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 60°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó con H₂O. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con EP/AE (50:1). Esto produjo 114 mg de 3-(sec-butilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de (R)-metilo como un aceite amarillo.

20 LC-MS: (ES, *m/z*): 336 [M+H]⁺

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,49 (s, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,63-7,54 (m, 3H), 5,09-5,07 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 4,40-4,31 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,66-1,57 (m, 2H), 1,26-1,24 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 1,00-0,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2. Ácido (R)-3-(sec-butil(metil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico

25 En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 3-(sec-butilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de (R)-metilo (110 mg, 0,33 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (9 ml). Se añadió hidruro de sodio (132 mg, 3,3 mmol, 10,00 equiv, 60%). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A esto siguió la adición gota a gota de una solución de CH₃I (922,5 mg, 6,50 mmol, 20,00 equiv.) en tetrahidrofurano (2 ml) con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la

30 noche a 20°C. La mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó con 10 ml de H₂O. The valor de pH de la solución acuosa se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. El sólido resultante se recogió por filtración. Esto produjo 67 mg (59%) de (R)-3-(sec-butil(metil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

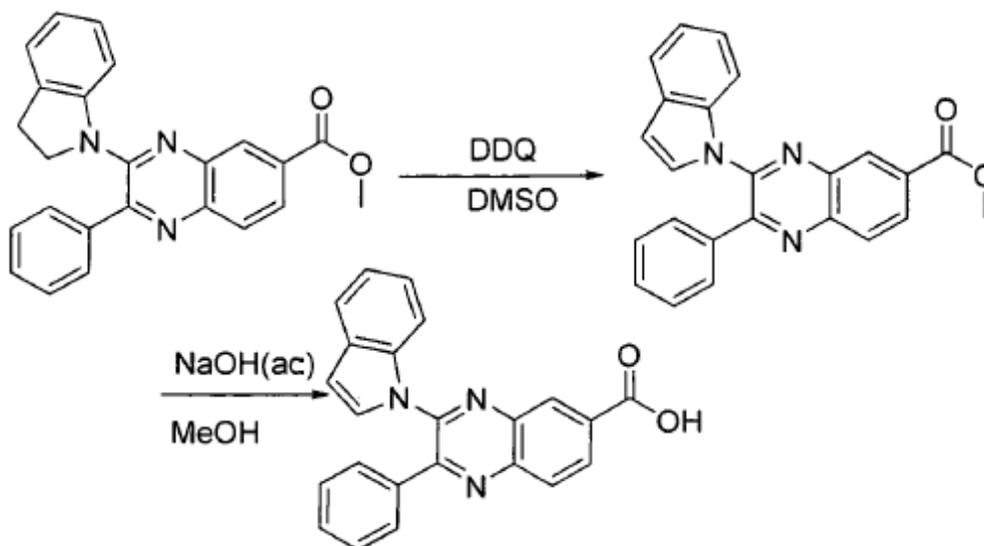
LC-MS: (ES, *m/z*): 336 [M+H]⁺

¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,26 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,82 a 7,80 (t, *J* = 1,8 Hz, 2H), 7,59-7,49 (m, 3H),

35 3,99-3,92 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,59-1,35 (m, 2H), 1,03-1,01 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 0,66-0,61 (t, *J* = 6 Hz, 3H).

Ejemplo 53

Ácido 3-(1H-indol-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



5 Etapa 1. 3-(1H-indol-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo

En un tubo sellado de 10 ml, se puso 3-(indolin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,39 mmol, 1,00 equiv.), DDQ (447 mg, 1,97 mmol, 4,00 equiv.) y DMSO (3 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 30°C en un baño de aceite. La solución resultante se diluyó con 20 ml de H₂O. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se aplicaron sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto produjo 30 mg (20%) de 3-(1H-indol-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 380 [M+H]⁺

Etapa 2. Ácido 3-(1H-indol-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico

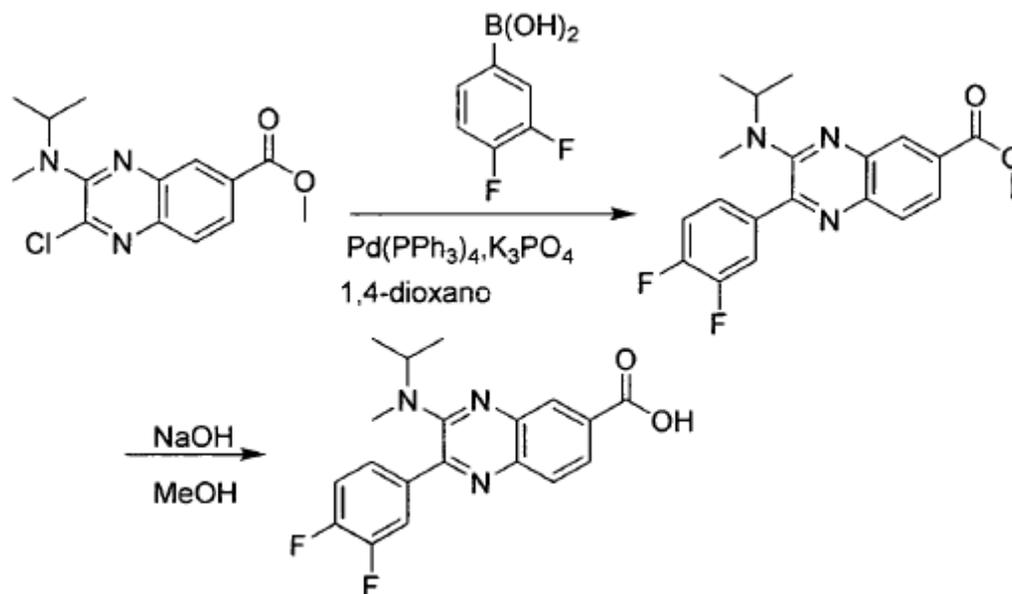
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(1H-indol-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (40 mg, 0,11 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (10 ml). Se añadió una solución de hidróxido de sodio (21,1 mg, 0,53 mmol, 5,00 equiv.) en H₂O (2 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 20 ml de H₂O. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 4-5 con ácido clorhídrico 1 N ac. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. El producto en bruto (50 ml) se purificó además por HPLC preparativa ultrarrápida con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): columna, gel de sílice; fase móvil, H₂O/CH₃CN = 100:1 aumentando hasta H₂O/CH₃CN = 100:60 en 40 min; Detector, UV 254 nm. Esto produjo 15 mg (38%) de ácido 3-(1H-indol-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 366 [M+H]⁺

¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,442-8,351 (m, 2H), 8,088-8,059 (m, 1H), 7,658-7,599 (m, 2H), 7,429-7,272 (m, 8H), 7,176-7,102 (m, 2H), 6,601-6,591 (d, $J = 3$ Hz, 1H).

Ejemplo 54

Ácido 2-(3,4-difluorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico



Etapa 1. 2-(3,4-difluorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo

En un tubo sellado de 10 ml, se puso 2-cloro-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,51 mmol, 1,00 equiv.), ácido 3,4-difluorofenilbórico (241 mg, 1,54 mmol, 3,00 equiv.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (118 mg, 0,10 mmol, 0,20 equiv.), K_3PO_4 (433 mg, 2,05 mmol, 4,00 equiv.), 1,4-dioxano (5 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30). Esto produjo 100 mg (53%) de 2-(3,4-difluorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

10 LC-MS: (ES, m/z): 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapa 2. Ácido 2-(3,4-difluorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico

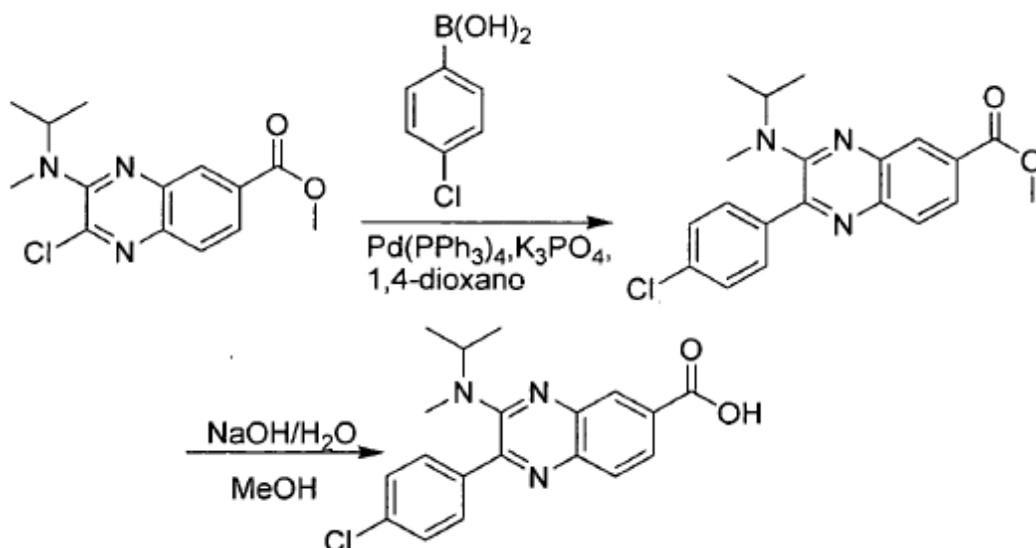
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 2-(3,4-difluorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (90 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (15 ml). Se añadió una solución de hidróxido de sodio (49 mg, 1,23 mmol, 5,05 equiv.) en H_2O (2 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 20 ml de H_2O . El valor del pH de la solución se ajustó a 4-5 con ácido clorhídrico ac. (1 mol/l). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. El producto bruto (90 mg) se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (1 #-Waters 2767-1): Columna, SunFire Prep C18, 5 μm , 19×150 mm; fase móvil, agua con 0,05% de ATF y CH_3CN (60% de CH_3CN hasta el 90% en 8 min, hasta 100% en 1,5 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto produjo 25 mg (28%) de ácido 2-(3,4-difluorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

20 LC-MS: (ES, m/z): 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 13,194 (s, 1H), 8,266 (s, 1H), 7,960-7,918 (m, 3H), 7,717-7,704 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,630-7,595 (m, 1H), 4,173-4,129 (m, 1H), 2,677 (s, 3H), 1,064-1,042 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Ejemplo 55

25 Ácido 2-(4-clorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico

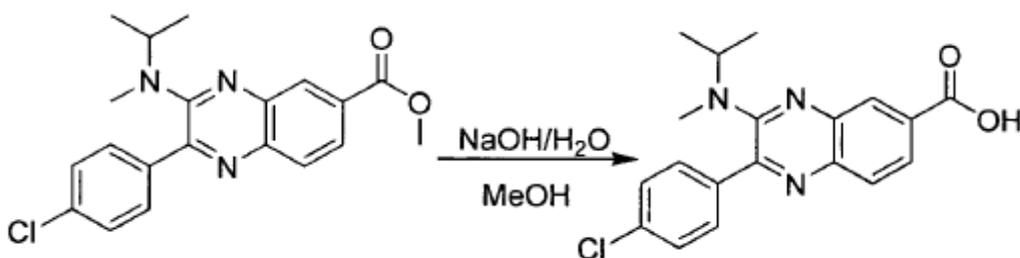


Etapa 1. 2-(4-clorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo

5 En un tubo de 10 ml sellado, se puso 2-cloro-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0,68 mmol, 1,00 equiv.), ácido 4-clorofenilbórico (162 mg, 1,03 mmol, 3,00 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (157 mg, 0,14 mmol, 0,20 equiv.), K₃PO₄ (578 mg, 2,74 mmol, 4,00 equiv.), 1,4-dioxano (5 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30). Esto produjo 50 mg (20%) de 2-(4-clorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

10 LC-MS: (ES, *m/z*): 370 [M+H]⁺

Etapa 2. Ácido 2-(4-clorofenil)-3-(isopropil(metil)mino)quinoxalina-6-carboxílico



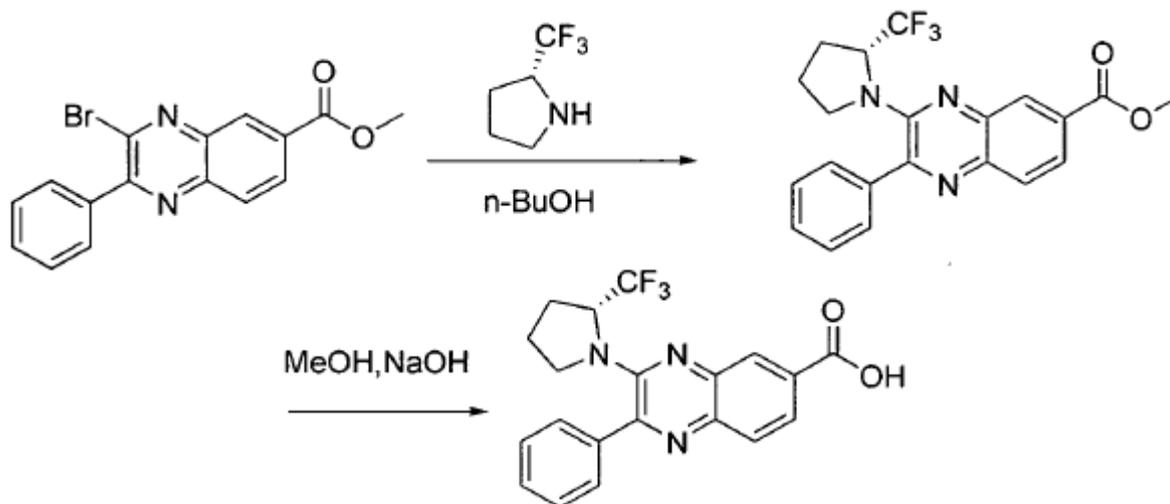
15 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 2-(4-clorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (98 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (15 ml), una solución de hidróxido de sodio (53 mg, 1,32 mmol, 5,00 equiv.) en agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 20 ml de agua. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 4-5 con ácido clorhídrico ac. (1 mol/l). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. El producto bruto (80 mg) se purificó por HPLC preparativa
20 con las siguientes condiciones (1 # -Waters 2767-1): Columna, SunFire Prep C18, 5 μm, 19*150 mm; fase móvil, agua con 0,05% de ATF y CH₃CN (60% de CH₃CN hasta el 90% en 8 min, hasta 100% en 1,5 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto produjo 25 mg (25%) de ácido 2-(4-clorofenil)-3-(isopropil(metil)amino) quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, *m/z*) 356 [M+H]⁺

^1H RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,265 (s, 1H), 7,953-7,950 (d, $J = 0,9$ Hz, 2H), 7,907-7,878 (m, 2H), 7,626-7,597 (m, 2H), 4,220-4,134 (m, 1H), 2,671 (s, 3H), 1,062-1,040 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Ejemplo 56

5 Ácido (R)-2-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico



Etapa 1. 2-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de (R) metilo

En un tubo sellado de 8 ml, se puso 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,29 mmol, 1,00 equiv.), (R)-2-(trifluorometil)pirrolidina (95 mg, 0,68 mmol, 2,36 equiv.), n-BuOH (1,5 ml). La solución resultante se agitó durante 3 días a 110°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto produjo 30 mg (26%) de 2-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de (R)-metilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 402 $[M+H]^+$

15 Etapa 2. Ácido (R)-2-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico

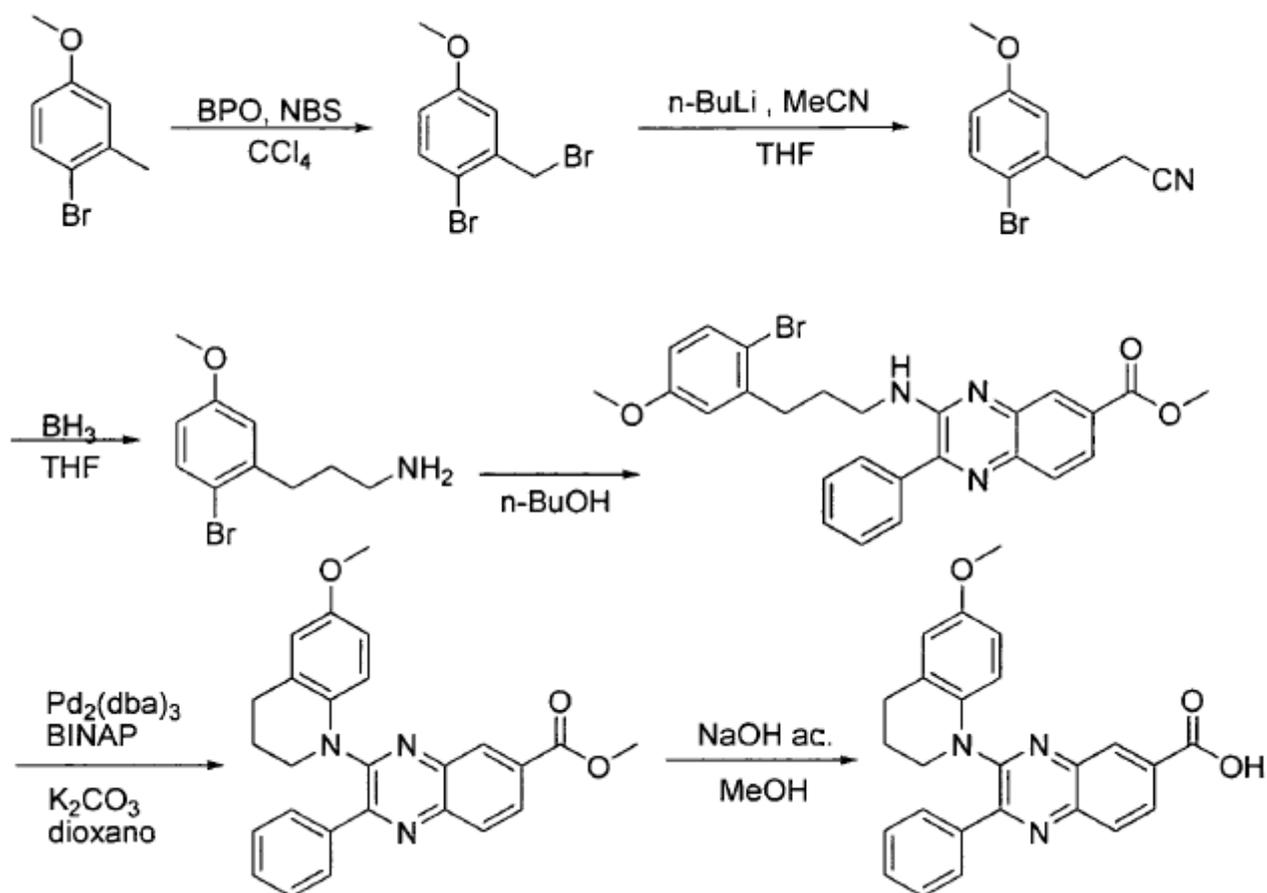
En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se puso 2-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de (R)-metilo (40 mg, 0,10 mmol, 1,00 equiv.), hidróxido de sodio (20 mg, 0,50 mmol, 5,00 equiv.), metanol (5 ml), agua (1 ml). La solución resultante se agitó durante 5 h a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó en 5 ml de agua. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 4 con ácido clorhídrico ac. (1 N). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. El producto en bruto (50 mg) se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (1 #-Waters 2767-1): Columna, SunFire Prep C18, 5 μm , 19*150 mm; fase móvil, agua con 0,05 de ATF y CH_3CN (60% de CH_3CN hasta el 90% en 8 min, hasta 100% en 1,5 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto produjo 12 mg (30%) de ácido (R)-2-fenil-3-(2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

25 LC-MS: (ES, m/z): 388 $[M+H]^+$

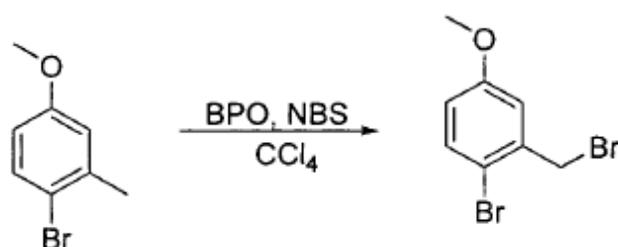
^1H -RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 13,178 (s, 1H), 8,334 (s, 1H), 8,034-8,031 (d, $J = 0,9$ Hz, 2H), 7,804-7,777 (m, 2H), 7,612-7,507 (m, 3H), 5,710-5,635 (m, 1H), 3,017-2,928 (m, 2H), 2,293-2,250 (m, 1H), 2,018-1,950 (m, 1H), 1,837-1,800 (m, 1H), 1,712-1,658 (m, 1H).

30 Ejemplo 57

Ácido 3-(6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico

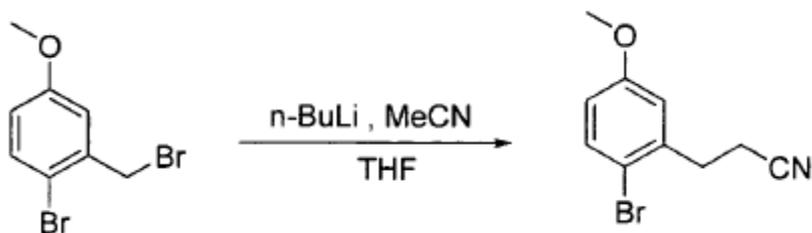


Etapa 1. 1-bromo-2-(bromometil)-4-metoxibenceno



5 En un matraz de fondo redondo de 1000 ml, se puso una solución de 1-bromo-4-metoxi-2-metilbenceno (20 g, 100,00 mmol, 1,00 equiv.) en CCl_4 (200 ml). A continuación, se añadieron NBS (19,58 g, 110,00 mmol, 1,10 equiv.) y BPO (1,21 g, 5,00 mmol, 0,05 equiv.). La solución resultante se calentó a reflujo durante 7 h en un baño de aceite. Los sólidos resultantes se separaron por filtración. El filtrado se concentró al vacío y se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:500). Esto produjo 5,9 g (21%) de 1-bromo-2-(bromometil)-4-metoxibenceno en forma de un sólido de color amarillo claro.

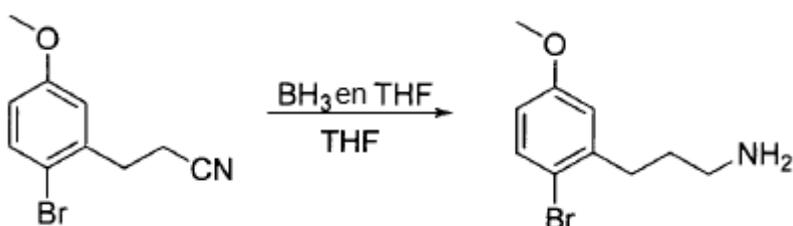
10 Etapa 2. 3-(2-bromo-5-metoxifenil)propanonitrilo



En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de MeCN (6,2 g, 151,22 mmol, 10,00 equiv.) en tetrahidrofurano (20 ml). A esto siguió la adición gota a gota de n-BuLi (15,1 ml, 2,50 equiv, 2,5 M en hexano) con agitación a -78°C . La solución resultante se agitó durante 1 h a -78°C en un baño de nitrógeno líquido. A esto se añadió una solución de 1-bromo-2-(bromometil)-4-metoxibenceno (4,2 g, 15,11 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (10 ml) gota a gota con agitación a -78°C . La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante un período adicional de 1 h mientras que la temperatura se mantenía a -78°C en un baño de nitrógeno líquido. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl ac. y se extrajo con AE (100 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron y se aplicaron sobre una columna de gel de sílice con EP/AE (10:1). Esto produjo 2,29 g (63%) de 3-(2-bromo-5-metoxifenil)propanonitrilo como un semisólido amarillo.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7,43-7,40 (m, 1H), 6,84-6,83 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 6,71-6,68 (m, 1H), 3,78-3,75 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3,04-2,93 (m, 2H), 2,67-2,62 (t, $J = 6$ Hz, 2H).

Etapas 3. 3-(2-bromo-5-metoxifenil)propan-1-amina

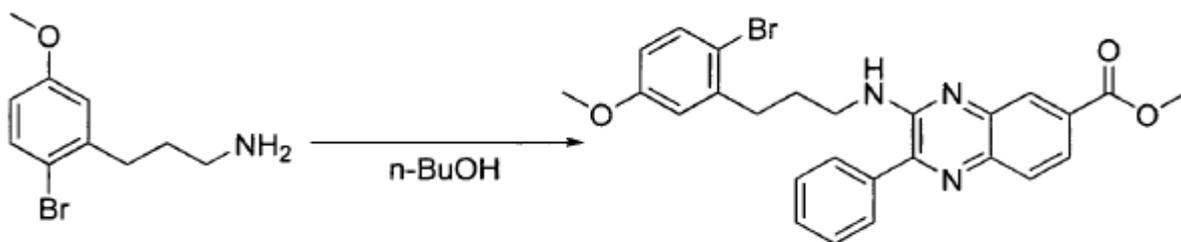


15

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso una solución de 3-(2-bromo-5-metoxifenil)propanonitrilo (2,39 g, 10,00 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (40 ml). A esto siguió la adición gota a gota de una solución de BH_3 en tetrahidrofurano (30 ml, 3,00 equiv.) con agitación a 0°C . La solución resultante se agitó durante 6 h a 20°C en un baño de aceite. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de agua. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó en agua. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 8-9 con hidróxido de sodio 1 N. La solución acuosa resultante se extrajo con 10x50 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. Esto produjo 2,23 g (en bruto) de 3-(2-bromo-5-metoxifenil)propan-1-amina en forma de aceite de color amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 244 $[\text{M}+\text{H}]^+$

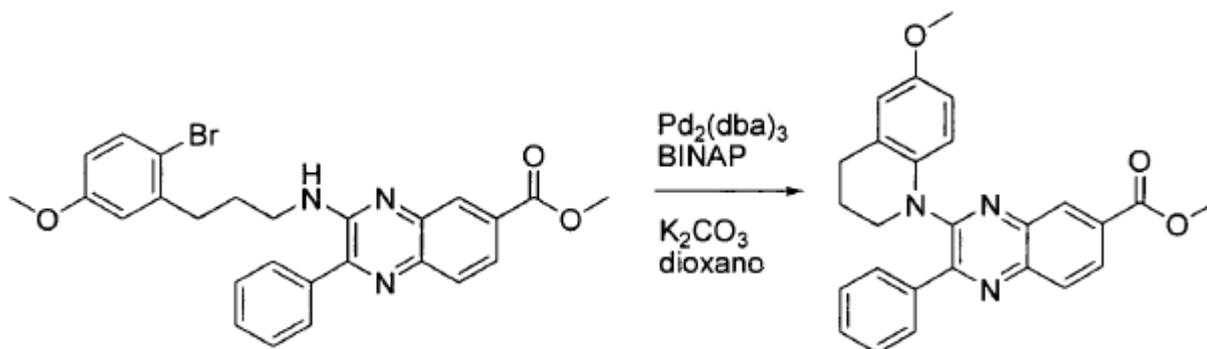
25 Etapas 4. 3-(3-(2-bromo-5-metoxifenil)propilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo



En un tubo sellado de 8 ml, se puso 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0,58 mmol, 1,00 equiv.), 3-(2-bromo-5-metoxifenil)propan-1-amina (1,14 g, 2,35 mmol, 4,00 equiv, 50%), n-BuOH (3 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto produjo 245 mg (83%) de 3-(3-(2-bromo-5-metoxifenil)propilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un semisólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 506 [M+H]⁺

Etapa 5. 3-(6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo

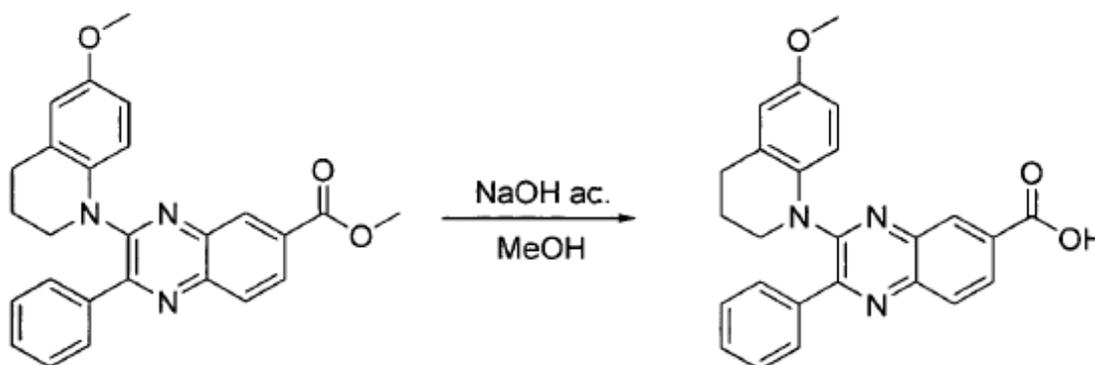


10

En un tubo de 8 ml sellado, se puso 3-(3-(2-bromo-5-metoxifenil)propilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (245 mg, 0,49 mmol, 1,00 equiv.), Pd₂(dba)₃ (44,6 mg, 0,05 mmol, 0,10 equiv.), BINAP (60,4 mg, 0,10 mmol, 0,20 equiv.), Cs₂CO₃ (479,2 mg, 1,47 mmol, 3,03 equiv.), dioxano (4 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:70). Esto produjo 118 mg (57%) de 3-(6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 426 [M+H]⁺

Etapa 6. Ácido 3-(6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



20

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (118 mg, 0,28 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (15 ml). A esto siguió la adición de una solución de hidróxido de sodio (55,6 mg, 1,39 mmol, 5,00 equiv.) en agua (2 ml) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con H₂O. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. El producto bruto (100 mg) se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (1 #-Waters, 2767-1): Columna, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5

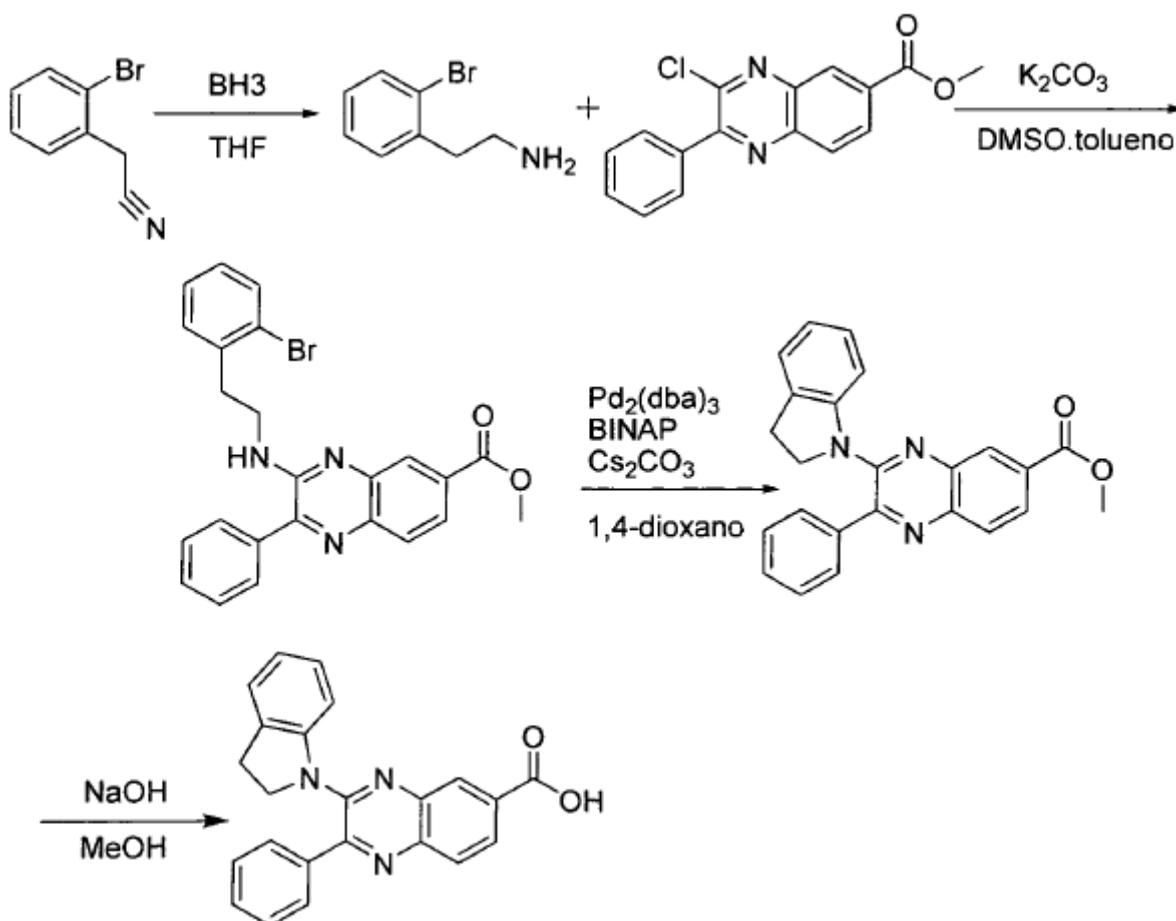
μm ; fase móvil, agua con 0,05% de ATF y CH_3CN (60% de CH_3CN hasta el 75% en 8 min, hasta 100% en 1,5 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto produjo 57 mg (40%) de 3-(6-metoxi-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido de color naranja.

LC-MS: (ES, m/z): 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 5 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8,30 (s, 1H), 8,04 (d, $J=0,6\text{Hz}$, 2H), 7,71-7,68 (m, 2H), 7,29-7,27 (t, $J=3\text{Hz}$, 3H), 6,64-6,59 (m, 2H), 6,34-6,30 (t, $J=3\text{Hz}$, 1H), 3,74 a 3,70 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,72-2,67 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 1,96-1,92 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H).

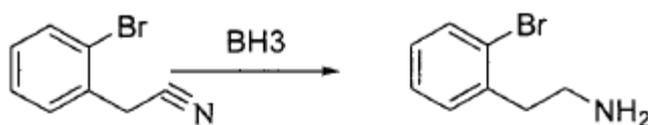
Ejemplo 58

Ácido 3-(indolin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



10

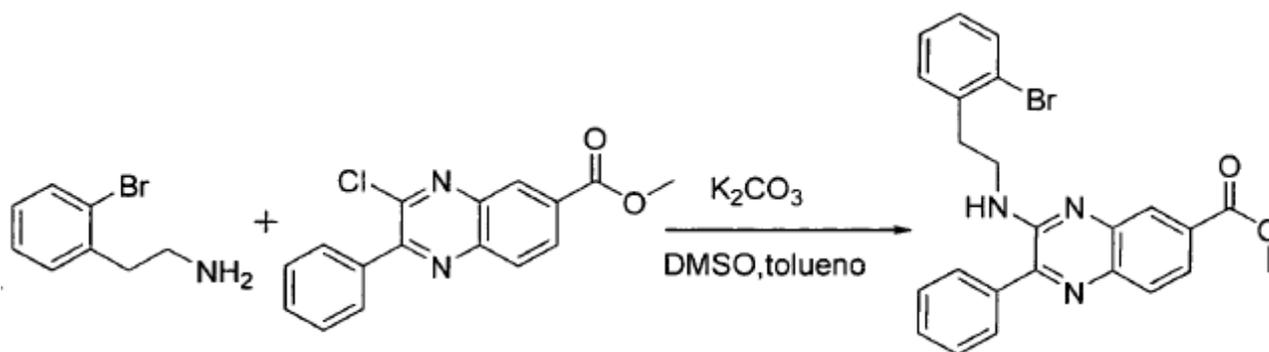
Etapa 1. 2-(2-bromofenil)etanamina



En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, se puso 2-(2-bromofenil)acetonitrilo (9,8 g, 49,99 mmol, 1,00 equiv.), tetrahidrofurano (50 ml). A esto siguió la adición gota a gota de solución de BH_3 (250 ml, 1 N en tetrahidrofurano) con agitación a 0°C . La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de 50 ml de agua. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 50 ml de H_2O . El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 2 con ácido clorhídrico ac. (5 N). La solución acuosa se lavó con 3×20 ml de AE y se ajustó a pH a 11 con hidróxido de sodio. La solución acuosa resultante se extrajo con 3×50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto produjo 5 g (50%) de 2-(2-bromofenil)etanamina como aceite marrón.

LC-MS: (ES, m/z): 200 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 Etapa 2. 3-(2-bromofenetilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo:

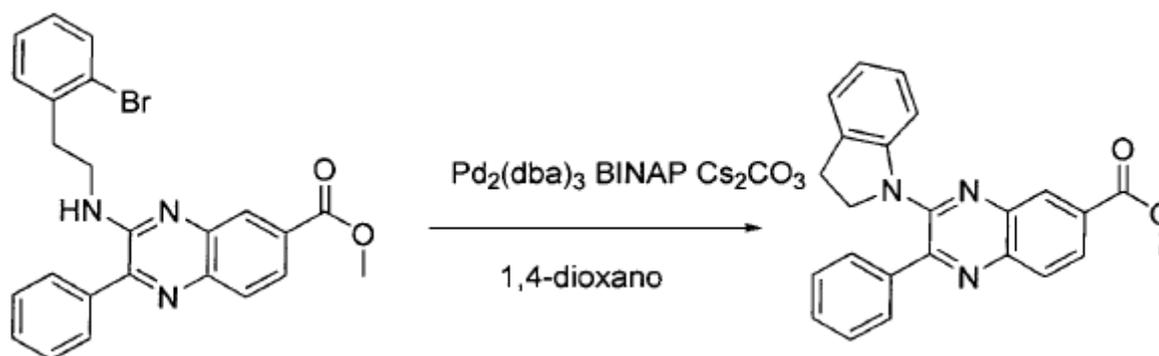


En un tubo sellado de 10 ml, se puso 3-cloro-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,50 mmol, 1,00 equiv.), 2-(2-bromofenil)etanamina (300,5 mg, 1,51 mmol, 3,00 equiv.), carbonato potásico (347,3 mg, 2,52 mmol, 5,00 equiv.), tolueno/DMSO (5/1 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto produjo 110 mg (47%) de 3-(2-bromofenetilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8,508-8,503 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,037-7,936 (m, 2H), 7,633-7,513 (m, 6H), 7,281-7,152 (m, 2H), 7,140-7,083 (m, 1H), 5,312-5,278 (m, 1H), 3,912-3,848 (m, 2H), 3,203-3,157 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H).

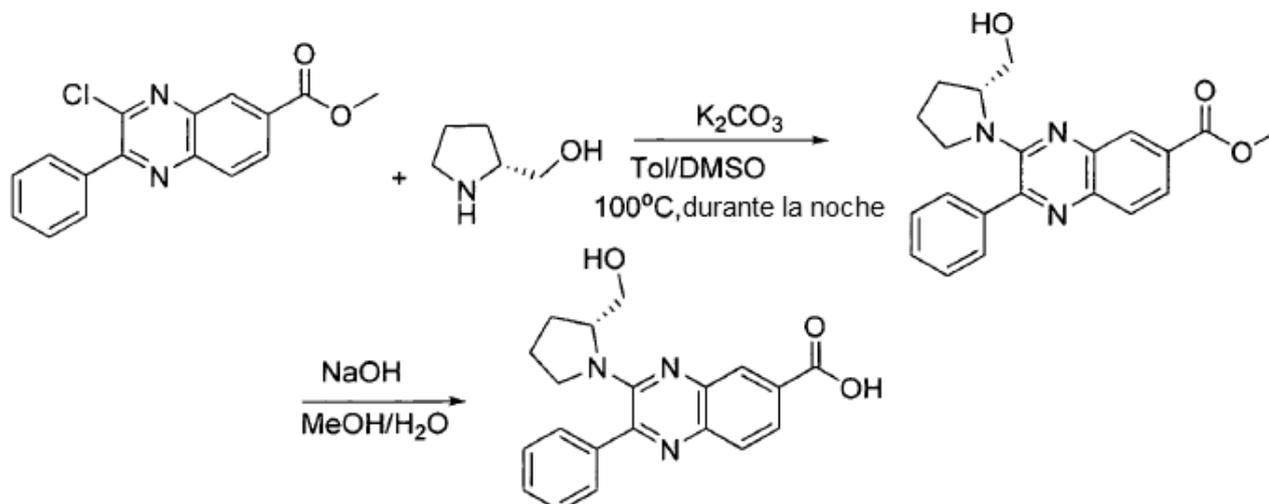
Etapa 3. 3-(indolin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo



En un tubo sellado de 10 ml, se puso 3-(2-bromofenetilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (110 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22 mg, 0,02 mmol, 0,10 equiv.), BINAP (59,37 mg, 0,10 mmol, 0,40 equiv.), Cs_2CO_3 (233 mg, 0,71 mmol, 3,00 equiv.), 1,4-dioxano (5 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. Los sólidos resultantes se separaron por filtración. El filtrado se concentró al vacío y se

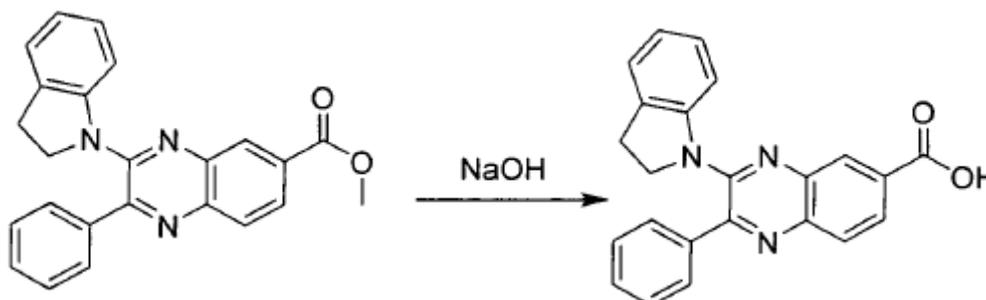
aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto produjo 90 mg (99%) de 3-(indolin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido de color naranja.

LC-MS: (ES, m/z): 382 [M+H]⁺



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,654 (s, 1H), 8,194-8,119 (m, 2H), 7,916-7,884 (m, 2H), 7,779-7,457 (m, 4H), 7,281-7,228 (m, 1H), 7,136-7,085 (t, $J = 7,65$ Hz, 1H), 6,960-6,912 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,020 (s, 3H), 3,853-3,798 (t, $J = 8,25$ Hz, 2H), 3,122-3,068 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H).

Etapas 4. Ácido 3-(indolin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



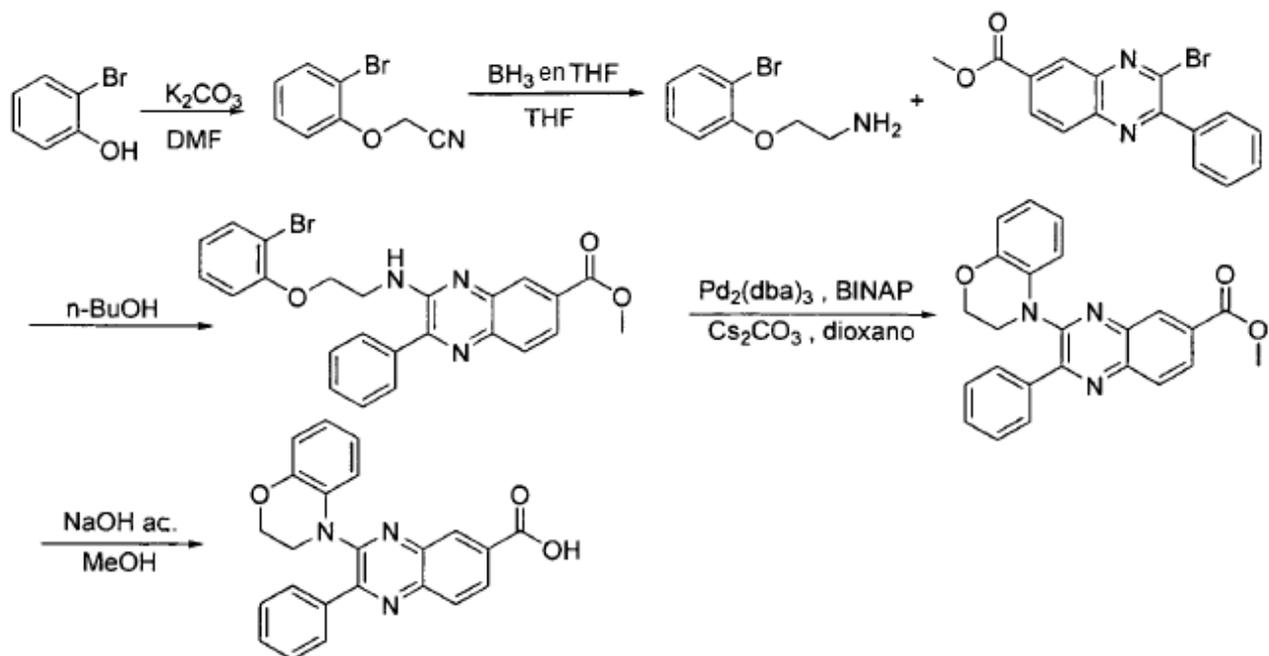
- 10 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(indolin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (90 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (15 ml). A continuación se añadió una solución de hidróxido de sodio (47,2 mg, 1,18 mmol, 5,00 equiv.) en agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó en 20 ml de agua. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 4-5 con ácido clorhídrico acuoso (1 mol/l). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. Esto produjo 80 mg (92%) de ácido 3-(indolin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido naranja.

LC-MS: (ES, m/z): 368 [M+H]⁺

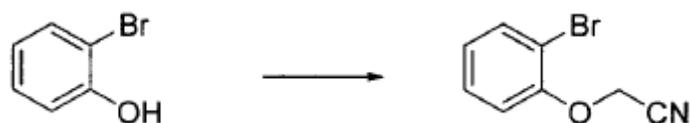
¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,362 (s, 1H), 8,127-7,983 (m, 2H), 7,868-7,855 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H), 7,454 (s, 3H), 7,261-7,175 (m, 2H), 7,010-6,961 (t, $J = 7,35$ Hz, 1H), 6,849-6,801 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,781-3,730 (t, $J = 7,65$ Hz, 2H), 3,043-2,992 (t, $J = 7,65$ Hz, 2H).

- 20 Ejemplo 59

Ácido 3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4] oxazin-il-4)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



Etapa 1. 2-(2-bromofenoxi)acetoniitrilo

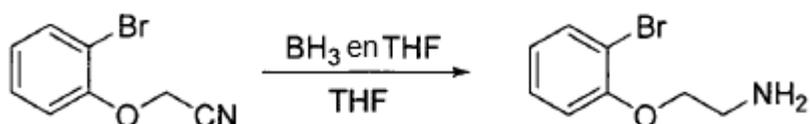


5

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso 2-bromofenol (5,1 g, 29,48 mmol, 1,00 equiv.), 2-bromoacetoniitrilo (5,3 g, 44,19 mmol, 1,50 equiv.), carbonato potásico (8 g, 57,97 mmol, 2,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (20 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 60°C en un baño de aceite. La solución resultante se diluyó con 5x50 ml de EA. La capa orgánica se lavó con 50 ml de H₂O. Las capas orgánicas se recogieron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100). Esto produjo 6 g (96%) de 2-(2-bromofenoxi)acetoniitrilo como un sólido marrón.

LC-MS (ES, *m/z*): 212 [M+H]⁺

Etapa 2. 2-(2-bromofenoxi)etanamina

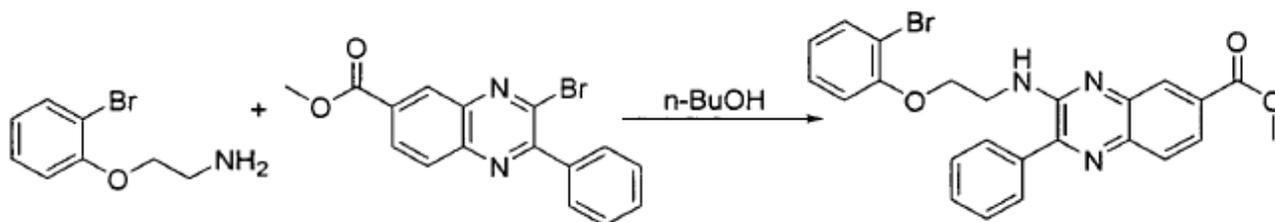


15 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 2-(2-bromofenoxi)acetoniitrilo (5,63 g, 26,68 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (20 ml). A esto siguió la adición gota a gota de BH₃ en tetrahidrofurano (143 ml, 5,30 equiv.) con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a 20°C en un baño de aceite y se inactivó mediante la adición de agua (10 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó con agua. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 10 con hidróxido de sodio en y se extrajo con 6x50 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se

combinaron y se concentraron al vacío. Esto produjo 5,67 g (en bruto) de 2-(2-bromofenoxi) etanamina como aceite de color marrón pálido.

LC-MS: (ES, m/z): 216 $[M+H]^+$

Etapa 3. 3-(2-(2-bromofenoxi)etilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo

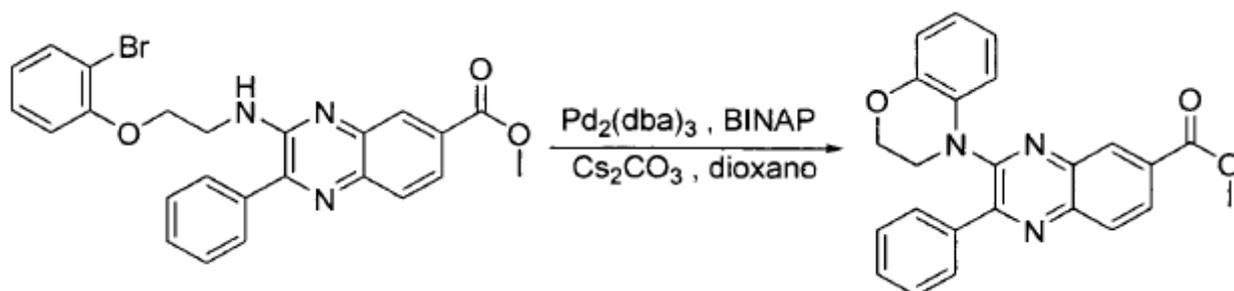


5

En un reactor con depósito a presión de 8 ml, se puso 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.), 2-(2-bromofenoxi)etanamina (750 mg, 1,74 mmol, 3,98 equiv, 50%), n-BuOH (2 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con EP/AE (10:1). Esto produjo 163,9 mg (en bruto) de 3-(2-(2-bromofenoxi)etilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

10

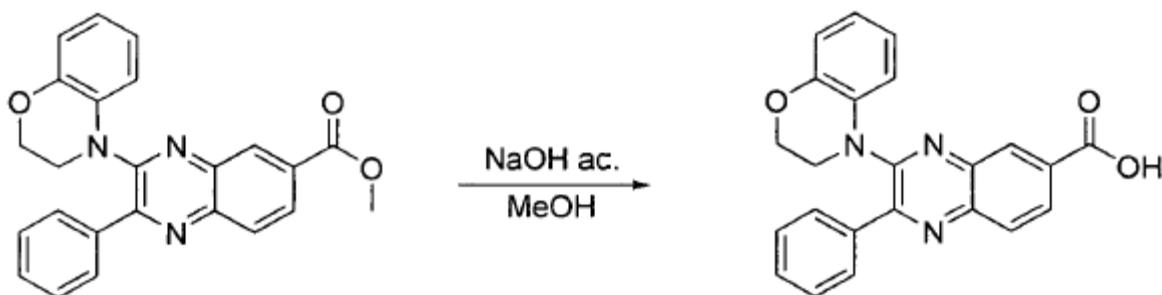
Etapa 4. 3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazin-4-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo



En un tubo sellado de 20 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso 3-(2-(2-bromofenoxi) etilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (363,9 mg, 0,76 mmol, 1,00 equiv.), Pd₂(dba)₃ (70,2 mg, 0,08 mmol, 0,10 equiv.), BINAP (189,8 mg, 0,31 mmol, 0,40 equiv.), Cs₂CO₃ (746,1 mg, 2,29 mmol, 3,00 equiv.), 1,4-dioxano (5 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto produjo 166,8 mg (44%) de 3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazin-4-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un aceite amarillo.

20 LC-MS: (ES, m/z): 398 $[M+H]^+$

Etapa 5. Ácido 3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazin-il-4)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



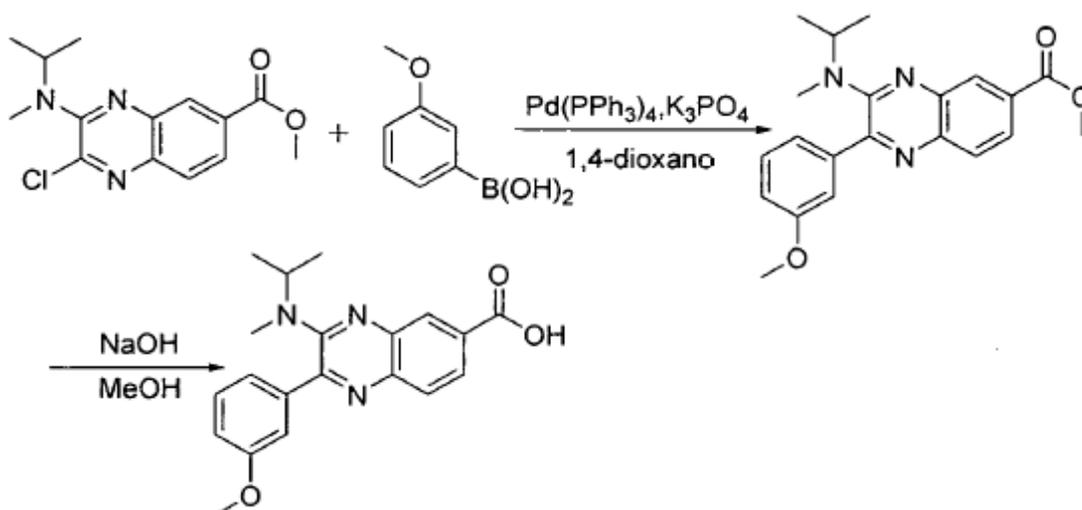
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4] oxazin-4-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (166,8 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv, 80%) en metanol (15 ml). A esto siguió la
 5 adición gota a gota de una solución de hidróxido de sodio (84 mg, 2,10 mmol, 5,00 equiv.) en agua (1,5 ml) con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se concentró al vacío. El producto en bruto (100 mg) se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (1 # -Waters 2767-2): Columna, SunFire Prep C18, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil, agua con 0,05% de ATF y CH₃CN (20% de CH₃CN hasta el 35% en 8 min, hasta el 70% en 8 min, hasta 100% en 1,5 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto produjo 40 mg (31%) de ácido 3-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4] oxazin-4-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido de color naranja.
 10

LC-MS: (ES, *m/z*): 384 [M+H]⁺

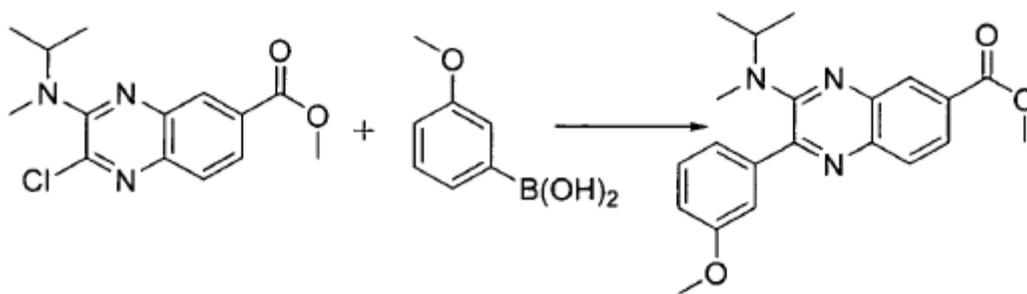
¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 13,21 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16-8,09 (m, 2H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,42-7,40 (t, *J* = 6 Hz, 3H), 6,91-6,88 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,77-6,73 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 6,59-6,53 (m, 1H), 4,29-4,28 (d, *J* = 3 Hz, 2H),
 15 3,67 (s, 2H).

Ejemplo 60

Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(3-metoxifenil)quinoxalina-6-carboxílico



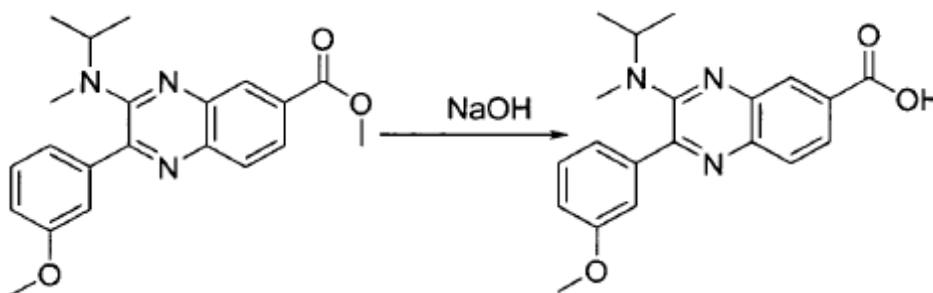
Etapa 1. 3-(isopropil(metil)amino)-2-(3-metoxifenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo



En un tubo sellado de 10 ml, se puso 2-cloro-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (120 mg, 0,41 mmol, 1,00 equiv.), ácido 3-metoxifenilbórico (188 mg, 1,23 mmol, 3,00 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (94 mg, 0,08 mmol, 0,20 equiv.), K₃PO₄ (346 mg, 1,64 mmol, 4,00 equiv.), 1,4-dioxano (4 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30). Esto produjo 50 mg (33%) de 3-(isopropil(metil)amino)-2-(3-metoxifenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, *m/z*): 366 [M+H]⁺

Etapa 2. Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(3-metoxifenil)quinoxalina-6-carboxílico



10

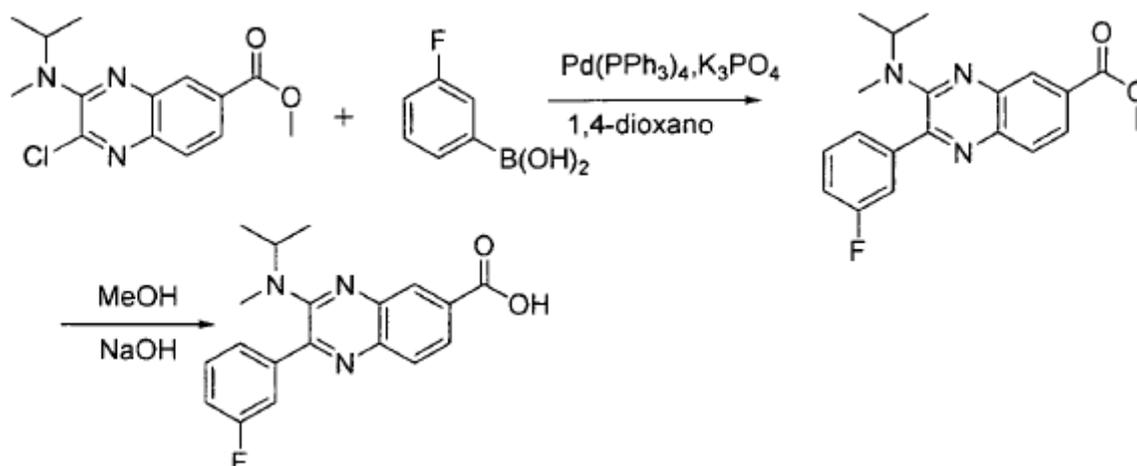
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso 3-(isopropil(metil)amino)-2-(3-metoxifenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (50 mg, 0,14 mmol, 1,00 equiv.), metanol (10 ml), hidróxido de sodio (27,4 mg, 0,69 mmol, 5,00 equiv.), agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 20 ml de H₂O. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 4-5 con ácido clorhídrico (1 mol/l). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. Esto produjo 20 mg (41%) de ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(3-metoxifenil)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, *m/z*): 352 [M+H]⁺

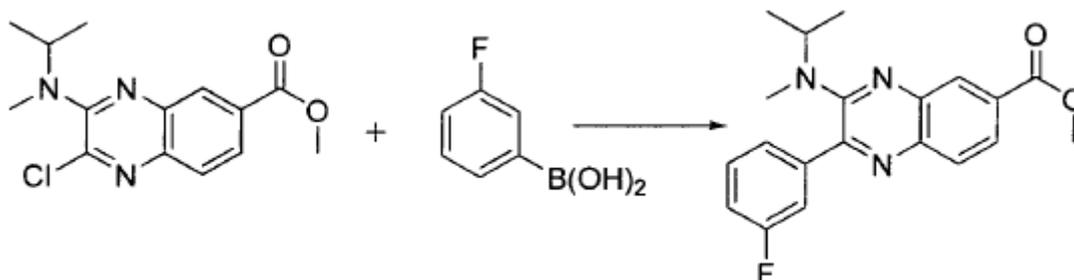
20 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,250 (s, 1H), 7,931 (s, 2H), 7,382-7,250 (m, 3H), 7,076 (s, 1H), 4,218 (s, 1H), 3,827 (s, 3H), 2,699 (s, 3H), 1,030-1,048 (d, *J* = 5,4 Hz, 6H).

Ejemplo 61

Ácido 2-(3-fluorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico



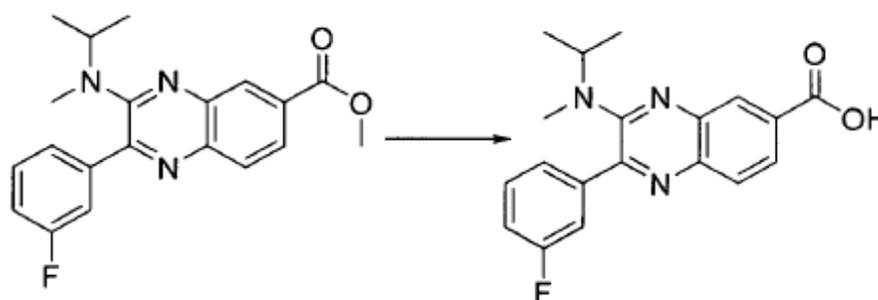
Etapa 1. 2-(3-fluorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina 6-carboxilato de metilo



En un tubo de 10 ml sellado, se puso 2-cloro-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (110 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv.), ácido 3-fluorofenilbórico (157,4 mg, 1,12 mmol, 3,00 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (86,5 mg, 0,07 mmol, 0,20 equiv.), K₃PO₄ (318 mg, 1,51 mmol, 4,00 equiv.), 1,4-dioxano (4 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30). Esto produjo 75 mg (57%) de 2-(3-fluorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, *m/z*): 354 [M+H]⁺

10 Etapa 2. Ácido 2-(3-fluorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso 2-(3-fluorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (75 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv.), metanol (15 ml), hidróxido de sodio (42 mg, 1,05 mmol, 4,94 equiv.) y agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 20 ml de H₂O. El valor del pH de la solución acuosa se

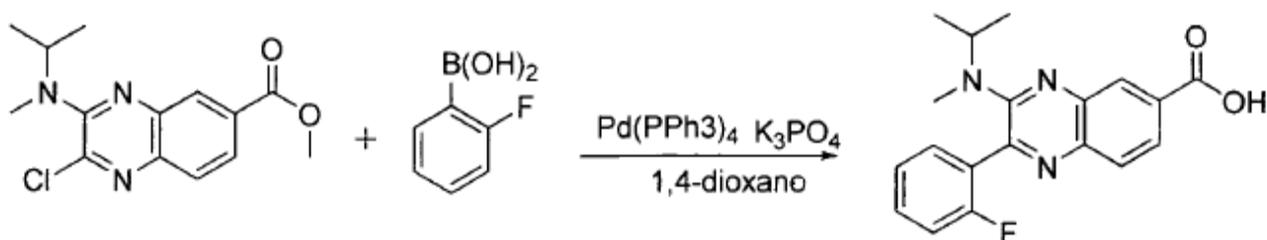
ajustó a 4-5 con ácido clorhídrico acuoso (1 mol/l). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. El producto en bruto (70 mg) se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (1 #-Waters 2767-2): Columna, SunFire Prep C18, 5 μ m, 19*150 mm; fase móvil, agua con 0,05% de ATF y CH₃CN (50% de CH₃CN hasta el 80% en 8 min, hasta 100% en 1,5 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto produjo 20 mg (27%) de ácido 2-(3-fluorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)-quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z) 340 [M+H]⁺

¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 8,266 (s, 1H), 7,984-7,924 (m, 2H), 7,689-7,623 (m, 2H), 7,596-7,550 (m, 1H), 7,378-7,316 (m, 1H), 4,216-4,130 (m, 1H), 2,676 (s, 3H), 1,053-1,031 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 62

10 Ácido 2-(2-fluorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico



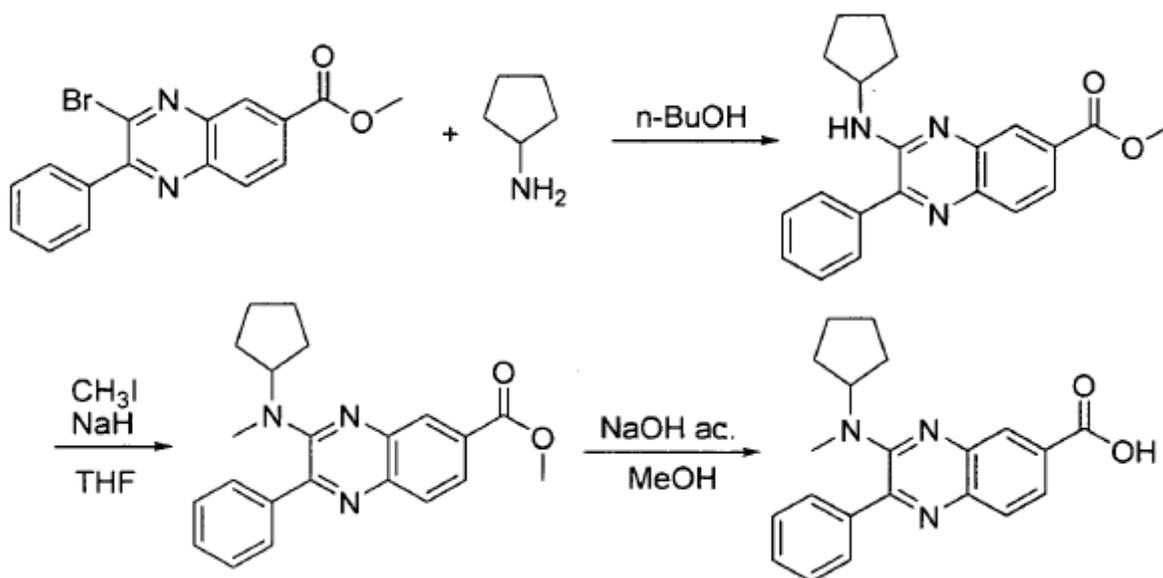
En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se puso 2-cloro-3-(isopropilmetil)amino)quinoxalina-carboxilato de metilo (80 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv.), ácido 2-fluorofenilbórico (115 mg, 0,82 mmol, 3,00 equiv.), Pd (PPh₃)₄ (62,9 mg, 0,05 mmol, 0,20 equiv.), 1,4-dioxano (3 ml), K₃PO₄ (231 mg, 1,09 mmol, 4,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 40 ml de DCM:MeOH = 10:1. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto (100 mg) se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (1 #-Waterss 2767-1): Columna, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 μ m; fase móvil, agua con 0,05% de ATF y CH₃CN (50% de CH₃CN hasta el 80% en 8 min, hasta 100% en 1,5 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto produjo 40 mg (43%) de ácido 2-(2-fluorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 340 [M+H]⁺

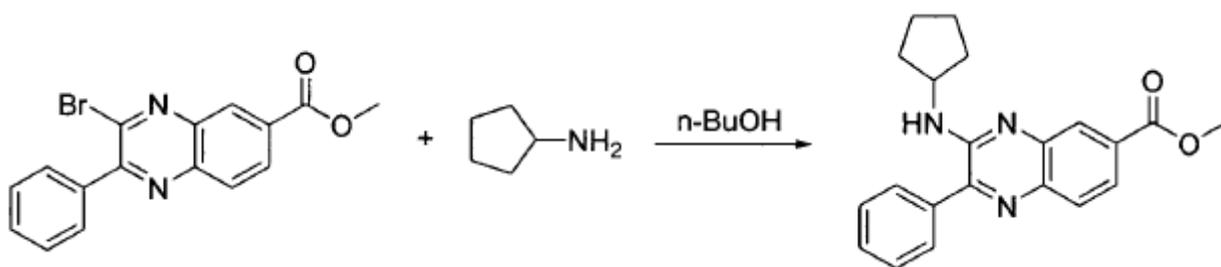
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 13,250 (s, 1H), 8,268 (s, 1H), 7,945 (s, 1H), 7,776-7,731 (m, 1H), 7,602-7,538 (m, 1H), 7,424-7,342 (m, 2H), 4,299-4,212 (m, 1H), 2,636 (s, 3H), 1,017-0,995 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 63

25 Ácido 3-(ciclopentil(metil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



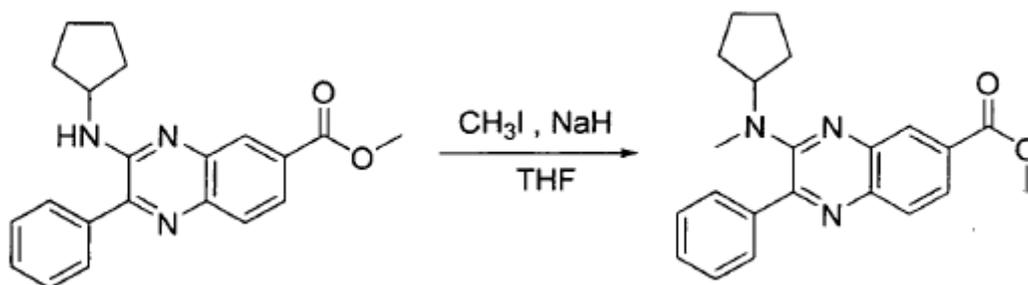
Etapa 1. 3-(ciclopentilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo



En un tubo de 8 ml sellado, se puso 3-bromo-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0,58 mmol, 1,00 equiv.), ciclopentanamina (246,8 mg, 2,90 mmol, 5,00 equiv.) y n-BuOH (2 ml). La solución resultante se agitó durante 4 horas a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50) produciendo 214,1 mg (en bruto) de 3-(ciclopentilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un aceite amarillo.

LC-MS (ES, m/z): 348 $[M+H]^+$

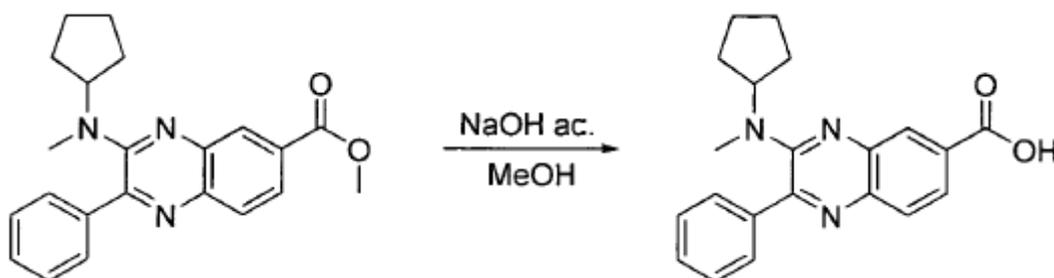
10 Etapa 2. 3-(ciclopentil(metil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo



- En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 3-(ciclopentilamino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (214,1 mg, 0,62 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (10 ml). A esto siguió la adición gota a gota de hidruro de sodio (246,8 mg, 6,17 mmol, 10,00 equiv, 60%) con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A esto se añadió gota a gota una solución de CH₃I (1,75 g, 12,32 mmol, 20,00 equiv.) en tetrahidrofurano (2 ml) con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de agua. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto produjo 200 mg (en bruto) de 3-(ciclopentil(metil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo como un aceite amarillo.

LC-MS: (ES, *m/z*): 362 [M+H]⁺

- 10 Etapa 3. Ácido 3-(ciclopentil(metil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



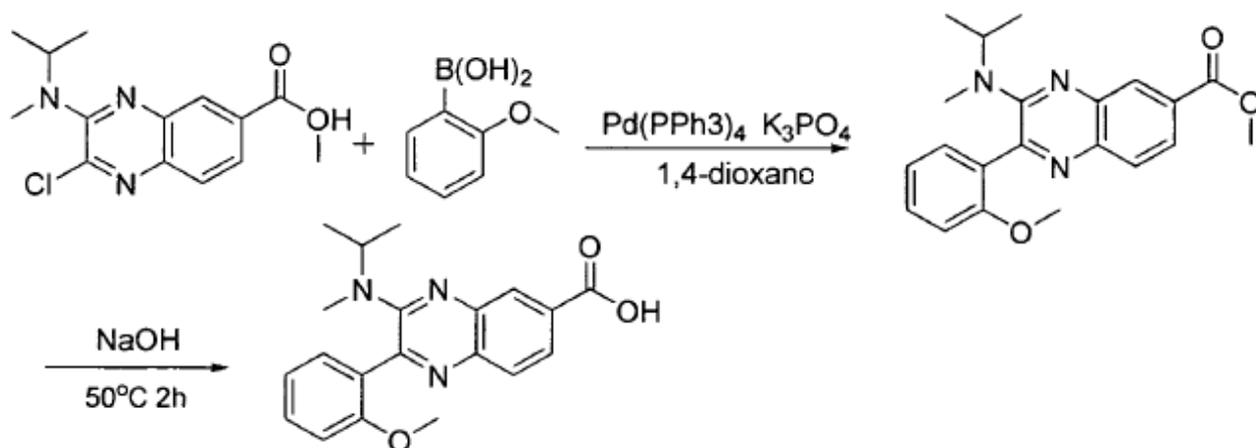
- En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(ciclopentil(metil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0,55 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (15 ml). A esto siguió la adición gota a gota de una solución de hidróxido de sodio (110,8 mg, 2,77 mmol, 5,00 equiv.) en agua (3 ml) con agitación. La solución resultante se agitó durante 3 h a 50°C en un baño de aceite. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con éter. Esto produjo 56 mg (29%) de ácido 3-(ciclopentil(metil)amino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, *m/z*): 348 [M+H]⁺

- ¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 13,15-13,12 (t, *J* = 3 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,3 Hz, 2H), 7,85-7,83 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 7,56-7,48 (m, 3H), 4,31-4,27 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,67-1,54 (m, 6H), 1,40 -1,38 (d, *J* = 6 Hz, 2H).

Ejemplo 64

Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(4-metoxifenil)quinoxalina-6-carboxílico

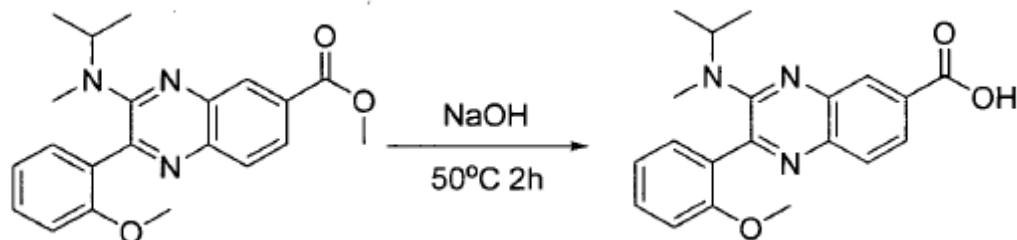


- 25 Etapa 1. 3-(isopropil(metil)amino)-2-(2-metoxifenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo

En un tubo de 10 ml sellado, se puso 2-cloro-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (290 mg, 0,99 mmol, 1,00 equiv.), ácido 2-metoxifenilbórico (453,5 mg, 2,96 mmol, 3,00 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (228 mg, 0,20 mmol, 0,20 equiv.), K₃PO₄ (837 mg, 3,97 mmol, 4,00 equiv.) y 1,4-dioxano (4 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:40). Esto produjo 100 mg (28%) de 3-(isopropil(metil)amino)metoxifenil)-quinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, *m/z*): 366 [M+H]⁺

Etapas 2. Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(4-metoxifenil)quinoxalina-6-carboxílico



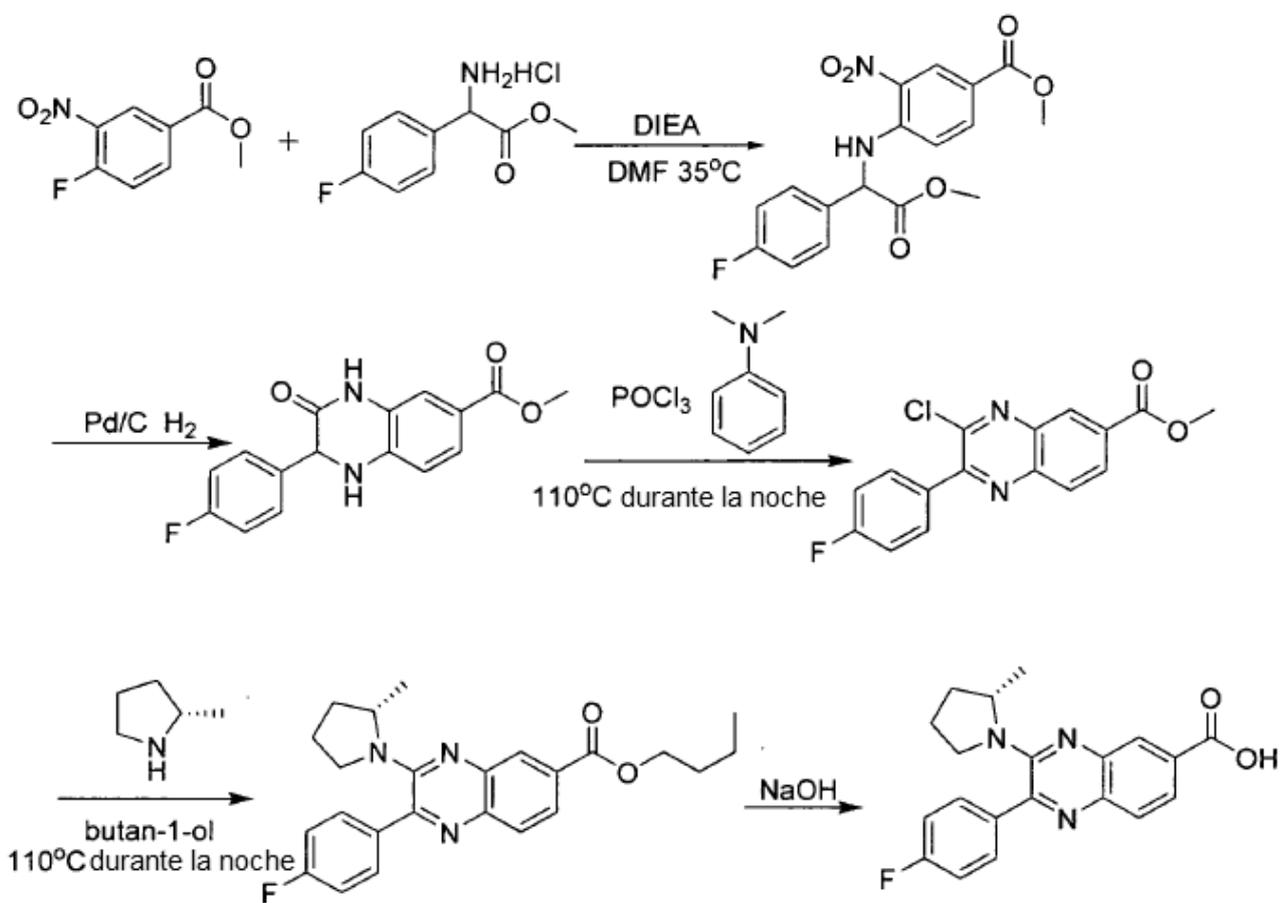
10 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso 3-(isopropil(metil)amino)-2-(4-metoxifenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (110 mg, 0,30 mmol, 1,00 equiv.), metanol (15 ml), hidróxido de sodio (60 mg, 1,50 mmol, 5,00 equiv.) y agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante 5 horas a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó con 20 ml de agua. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 4-5 con ácido clorhídrico ac. (1 mol/l). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. Esto produjo 50 mg (46%) de ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(4-metoxifenil)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, *m/z*): 352 [M+H]⁺

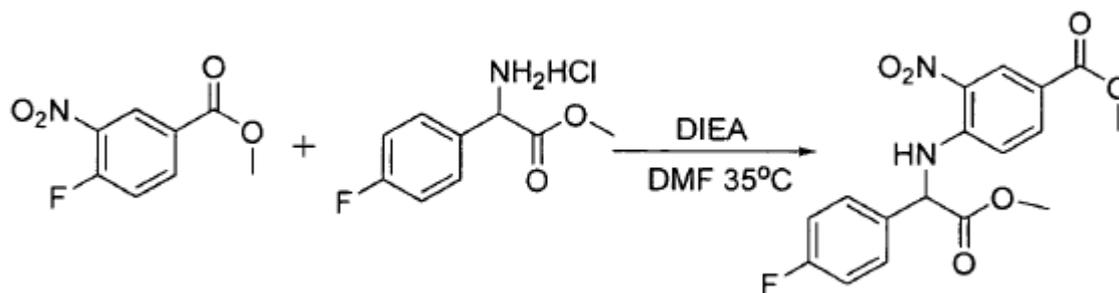
¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 13,099 (s, 1H), 8,218 (s, 1H), 7,882-7,879 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 7,532-7,447 (m, 2H), 7,161-7,090 (m, 2H), 4,449-4,405 (m, 1H), 3,744 (s, 3H), 2,565 (s, 3H), 1,002-0,980 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 65

20 Ácido (S)-2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico



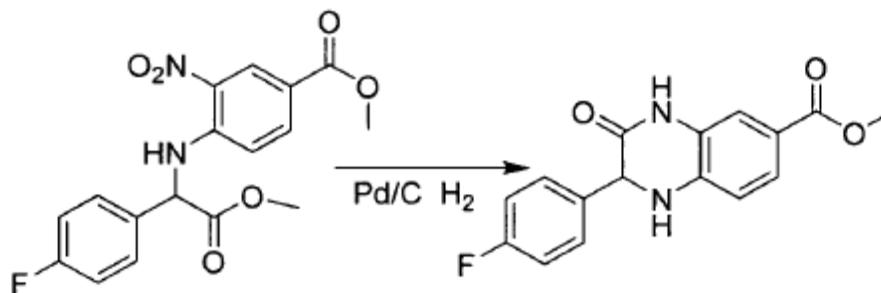
Etapa 1. 4-(1-(4-fluorofenil)-2-metoxi-2-oxoetilamino)-3-nitrobenzoato de metilo



En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso 4-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo (15,4 g, 77,78 mmol, 1,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (100 ml), hidrocloreuro de 2-amino-2-(4-fluorofenil)acetato de metilo (20,4 g, 93,15 mmol, 1,20 equiv.) y DIEA (50,2 g, 389,15 mmol, 5,00 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a 35°C en un baño de aceite. La solución resultante se diluyó con 500 ml de H₂O y los sólidos resultantes se recogieron por filtración. Esto produjo 15 g (53%) de 4-(1-(4-fluorofenil)-2-metoxi-2-oxoetilamino)-3-nitrobenzoato de metilo como un sólido amarillo.

10

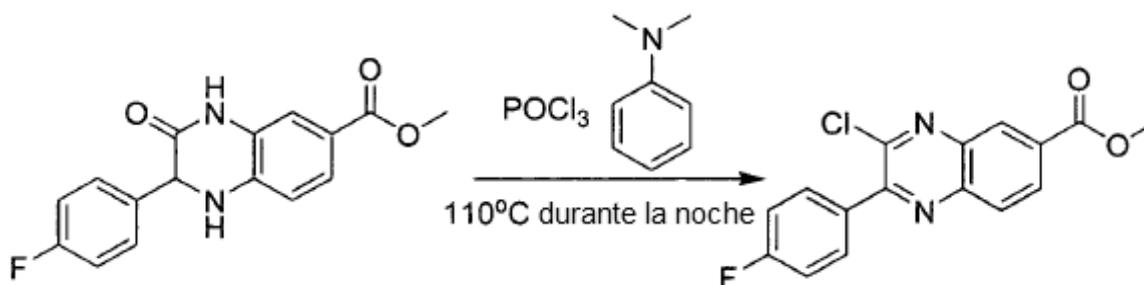
Etapa 2. 2-(4-fluorofenil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalina-6-carboxilato de metilo



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso 4-(1-(4-fluorofenil)-2-metoxi-2-oxoetilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (3,5 g, 9,67 mmol, 1,00 equiv.), metanol (50 ml) y paladio sobre carbono (10%) (500 mg). Se introdujo gas hidrógeno a la reacción y la misma se agitó durante la noche a 30°C en un baño de aceite. A continuación, los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. Esto produjo 2,6 g (90%) de 2-(4-fluorofenil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo claro.

LC-MS: (ES, m/z): 301 [M+H]⁺

Etapa 3. 3-cloro-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo



10

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso 2-(4-fluorofenil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalina-6-carboxilato de etilo (1,2 g, 4,00 mmol, 1,00 equiv.), POCl₃ (12,2 g, 80,26 mmol, 20,00 equiv.), N,N-dimetilbencenammina (4,9 g, 40,50 mmol, 10,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a 110°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó con 50 ml de agua. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 7 con bicarbonato de sodio (4 mol/l). La mezcla resultante se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:40). Esto produjo 0,5 g (40%) de metil 3-cloro-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido blanco.

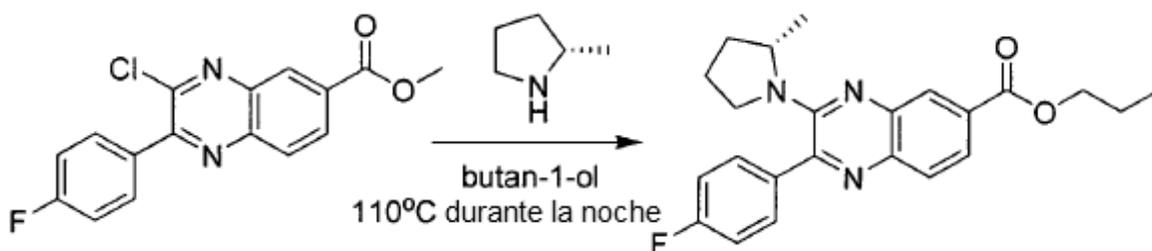
15

LC-MS: (ES, m/z): 317 [M+H]⁺

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,785-8,779 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,433-8,398 (m, 1H), 8,214-8,185 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,973-7,926 (m, 2H), 7,265 (d, 1H), 4,052 (s, 3H).

20

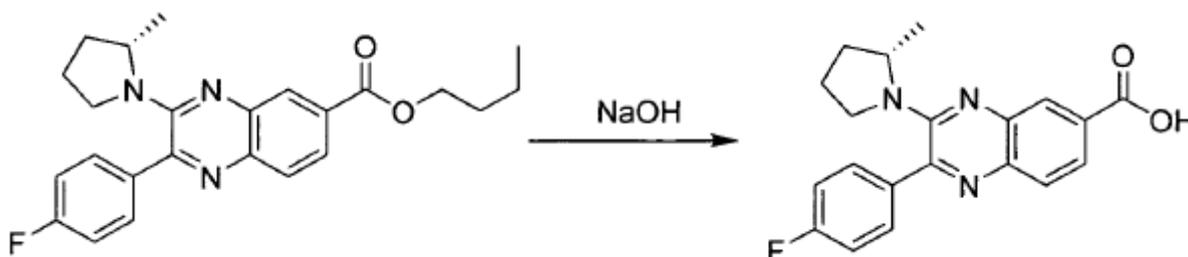
Etapa 4. 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de (S)-butilo



5 En un tubo sellado de 10 ml, se puso 3-cloro-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv.), (S)-2-metilpirrolidina (403 mg, 4,74 mmol, 9,99 equiv.), butan-1-ol (2 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 110°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto produjo 150 mg (en bruto) de 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de (S)-butilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 408 $[M+H]^+$

Eta 5. Ácido (S)-2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico



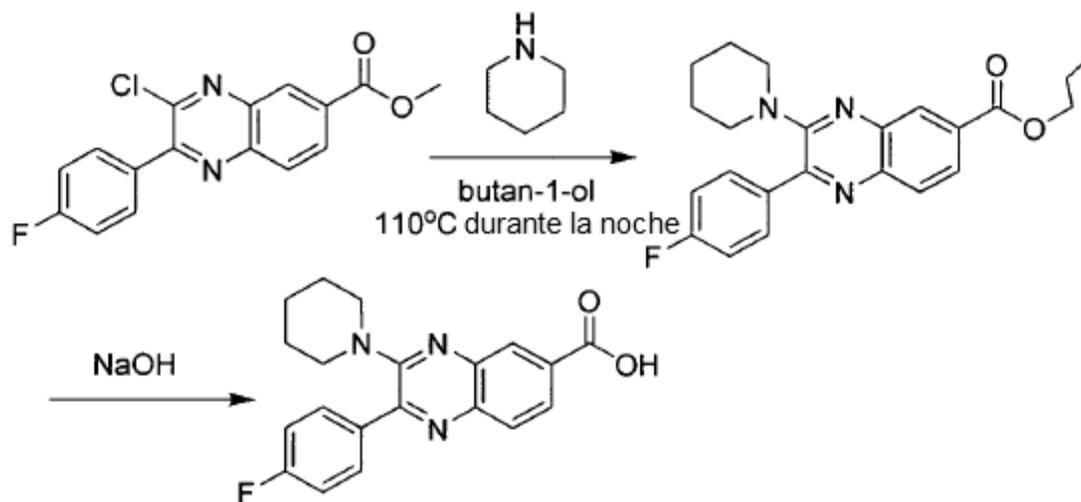
10 En un tubo de 10 ml sellado, se puso 2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de (S)-butilo (150 mg, 0,37 mmol, 1,00 equiv.), metanol (15 ml), hidróxido de sodio (74 mg, 1,85 mmol, 5,02 equiv.) y agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó con 20 ml de H₂O. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 4-5 con ácido clorhídrico ac. (1 mol/l). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. El producto en bruto (150 mg) se purificó por HPLC
 15 Prep con las siguientes condiciones (1#-Waters 2767-1): Columna, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 µm; fase móvil, agua con 0,05% de ATF y CH₃CN (60% de CH₃CN hasta el 75% en 8 min, hasta 100% en 1,5 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto produjo 60 mg (46%) de ácido (S)-2-(4-fluorofenil)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 352 $[M+H]^+$

20 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 13,161 (s, 1H), 8,243-8,240 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,941-7,770 (m, 4H), 7,395-7,336 (t, J = 8,85 Hz, 2H), 4,242-4,221 (m, 1H), 3,018-2,936 (m, 2H), 2,126 (s, 1H), 1,767 (s, 1H), 1,336-1,316 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 66

2-(4-fluorofenil)-3-(piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de butilo



Etapa 1. 2-(4-fluorofenil)-3-(piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de butilo

En un tubo de 10 ml sellado, se puso 3-cloro-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv.), piperidina (403 mg, 4,74 mmol, 10,00 equiv.) y butan-1-ol (2 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 110°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto produjo 150 mg (en bruto) de 2-(4-fluorofenil)-3-(piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de butilo como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, m/z): 408 $[M+H]^+$

Etapa 2. Ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico

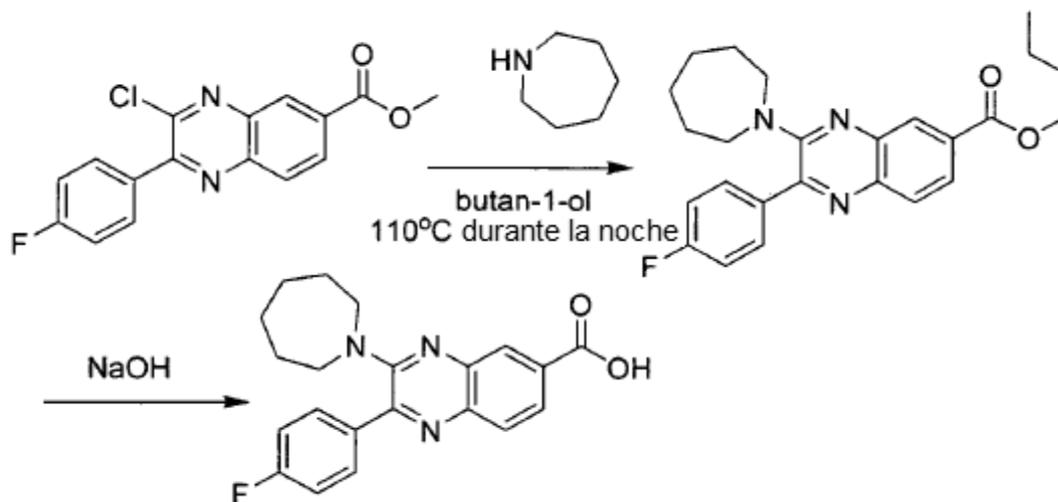
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso 2-(4-fluorofenil)-3-(piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de butilo (150 mg, 0,37 mmol, 1,00 equiv.), metanol (15 ml), hidróxido de sodio (74 mg, 1,85 mmol, 5,02 equiv.) y agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó con 20 ml de H₂O. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 4-5 con ácido clorhídrico ac. (1 mol/l). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. El producto bruto (150 mg) se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (Gilson Pre-HPLC (presión max.: 8 MPa.): Columna, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 µm; fase móvil, agua con 0,05% de ATF y CH₃CN (70% de CH₃CN hasta 77,5% en 6 min, hasta 100% en 0,1 min, mantener 100% en 1,9 min); Detector UV 220 NMnm. Esto produjo 70 mg (52%) de ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 352 $[M+H]^+$

¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm) δ 13,206 (s, 1H), 8,275 (s, 1H), 8,085-7,943 (m, 4H), 7,416-7,357 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,198 (s, 4H), 1,533 (s, 6H).

Ejemplo 67

Ácido 3-(azepan-1-il)-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxílico



Etapa 1. 3-(azepan-1-il)-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de butilo

En un tubo de 10 ml sellado, se puso 3-cloro-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv.), azepano (470 mg, 4,75 mmol, 10,00 equiv.) y butan-1-ol (2 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 110°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto produjo 150 mg (en bruto) de butil 3-(azepan-1-il)-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS (ES, m/z): 422 $[M+H]^+$

Etapa 2. 3-(azepan-1-il)-2-(4-fluorofenil) de ácido quinoxalina-6-carboxílico

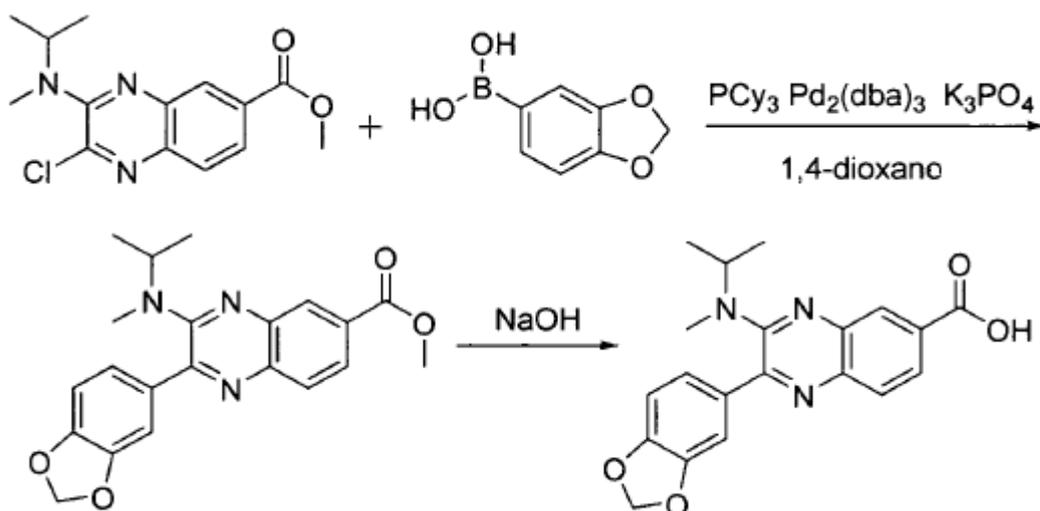
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso butilo 3-(azepan-1-il)-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,36 mmol, 1,00 equiv.), metanol (15 ml), hidróxido de sodio (71 mg, 1,77 mmol, 4,98 equiv.), agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 20 ml de H₂O. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 4-5 con ácido clorhídrico acuoso (1 mol/l). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. El producto bruto (150 mg) se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (1#-Waters 2767-1): Columna, XbridgePrep Escudo RP 18, 5 μ m, 19*150 mm; fase móvil, agua con 0,05% de ATF y CH₃CN (60% de CH₃CN hasta el 90% en 8 min, hasta 100% en 1,5 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto produjo 80 mg (61%) de ácido 3-(azepan-1-il)-2-(4-fluorofenil)quinoxalina 6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 366 $[M+H]^+$

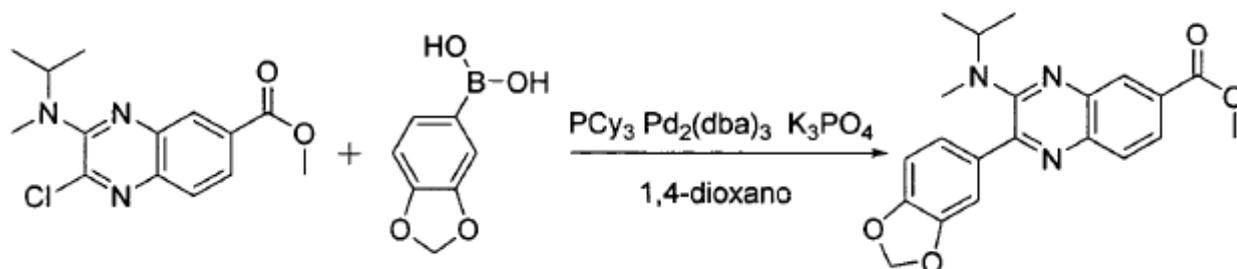
¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm): δ 13,188 (s, 1H), 8,225 (s, 1H), 7,932-7,709 (m, 4H), 7,388-7,329 (t, $J = 8,85$ Hz, 2H), 3,343-3,334 (m, 4H), 1,630 (s, 4H), 1,415 (s, 4H).

Ejemplo 68

Ácido 2-(benzo[d][1,3]dioxo1-il-5)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico



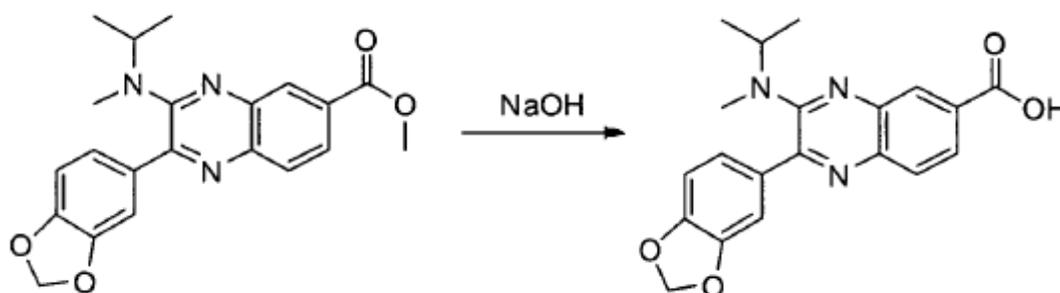
Etapa 1. 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo



En un tubo de 10 ml sellado, se puso de 2-cloro-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (160 mg, 0,55 mmol, 1,00 equiv.), ácido benzo[d][1,3]dioxol-5-ilbórico (271 mg, 1,63 mmol, 3,00 equiv.), PCy_3 (76 mg, 0,27 mmol, 0,40 equiv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (130 mg, 0,14 mmol, 0,20 equiv.), K_3PO_4 (462 mg, 2,18 mmol, 4,00 equiv.) y 1,4-dioxano (3 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Esto produjo 150 mg (72%) de 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS-PH: (ES, m/z): 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapa 2. Ácido 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico



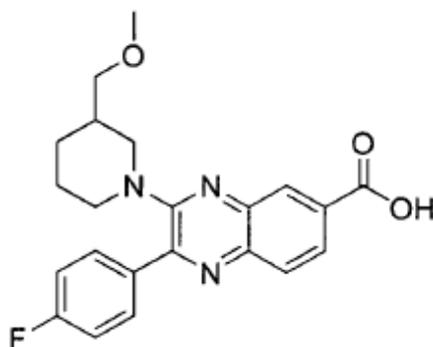
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv.), metanol (15 ml), hidróxido de sodio (79 mg, 1,98 mmol, 4,99 equiv.) y agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 20 ml de H₂O. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 4-5 con ácido clorhídrico (1 mol/l). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. Esto produjo 60 mg (40%) de ácido 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, *m/z*): 366 [M+H]⁺

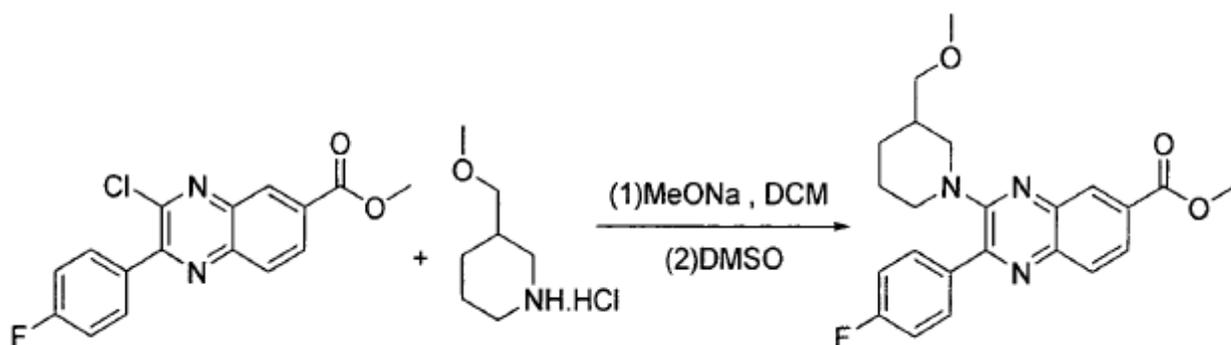
¹HRMN (300 MHz, DMSO, ppm) δ 13,035 (s, 1H), 8,238 (s, 1H), 7,946-7,895 (m, 2H), 7,412-7,388 (m, 2H), 7,075-7,055 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,123 (s, 2H), 4,233-4,183 (m, 1H), 2,693 (s, 3H), 1,060-1,043 (d, *J* = 5,1 Hz, 6H).

Ejemplo 69

Ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)-quinoxalina-6-carboxílico



Etapla 1. 2-(4-fluorofenil)-3-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo

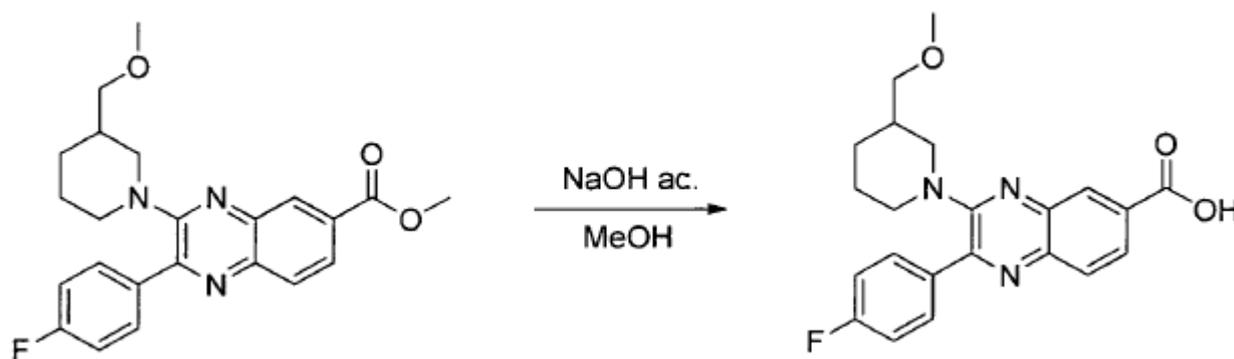


15

En un tubo sellado de 50 ml, se puso una solución de hidrocloreuro de 3-(metoximetil)piperidina (170 mg, 1,03 mmol, 2,00 equiv.) en diclorometano (7 ml) y metóxido de sodio (128 mg, 2,37 mmol, 5,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró al vacío y se añadió en un tubo sellado 8 ml con 3-cloro-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv.) y DMSO (4 ml). La mezcla se agitó durante la noche a 100°C. Se añadió agua para interrumpir la reacción y los sólidos resultantes se recogieron por filtración. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con EP/AE (50:1). Esto produjo 179,9 mg (88%) de 2-(4-fluorofenil)-3-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

25 LC-MS: (ES, *m/z*): 410 [M+H]⁺

Etapa 2. Ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico



5 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 2-(4-fluorofenil)-3-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (152,3 mg, 0,37 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (15 ml). A esto siguió la adición gota a gota de una solución de hidróxido de sodio (44,7 mg, 1,12 mmol, 3,00 equiv.) en agua (1,5 ml) con agitación. La solución resultante se agitó durante 4 horas a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con agua. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y el producto bruto (240 mg) se purificó

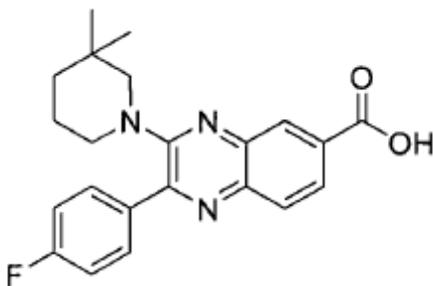
10 por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (AGILENT Pre-HPLC (UV-Directed)): Columna, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 µm; fase móvil, agua con 0,05% de ATF y CH₃CN (45% de CH₃CN hasta el 60% en 8 min, mantener 60% en 5 min, hasta 100% en 0,1 min, mantener 100% en 1,4 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto produjo 89 mg (61%) de ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

15 LC-MS: (ES, *m/z*) 396 [M+H]⁺

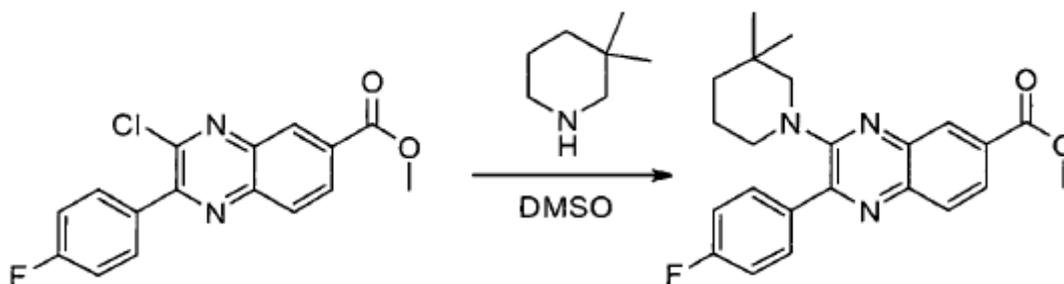
¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm) 13,22 (s, 1H), 8,29-8,28 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 8,05-7,95 (m, 4H), 7,41-7,35 (t, *J* = 9H, 2H), 3,77-3,73 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3,59-3,55 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3,19-3,07 (m, 5H), 2,77-2,70 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,60-2,57 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,67-1,57 (m, 3H), 1,50-1,49 (m, 1H).

Ejemplo 70

20 Ácido 3-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxílico



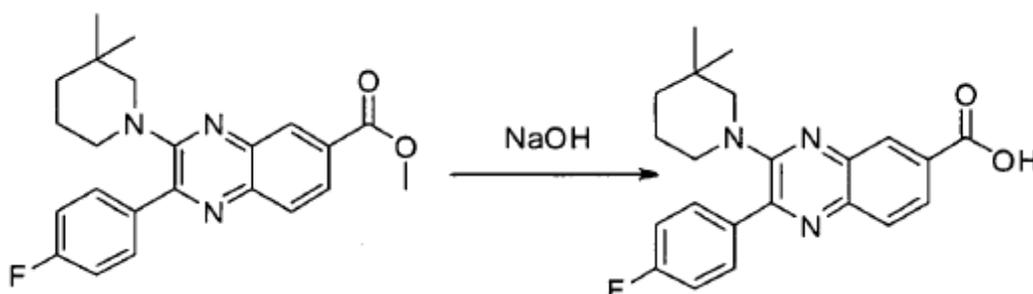
Etapa 1. 3-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo



En un tubo de 10 ml sellado, se puso 3-cloro-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv.), 3,3-dimetilpiperidina (107 mg, 0,95 mmol, 2,00 equiv.) y DMSO (2 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La solución resultante se diluyó con 20 ml de H₂O. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:40). Esto produjo 120 mg (64%) de 3-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, *m/z*): 394 [M+H]⁺

10 Etapa 2. Ácido 3-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxílico



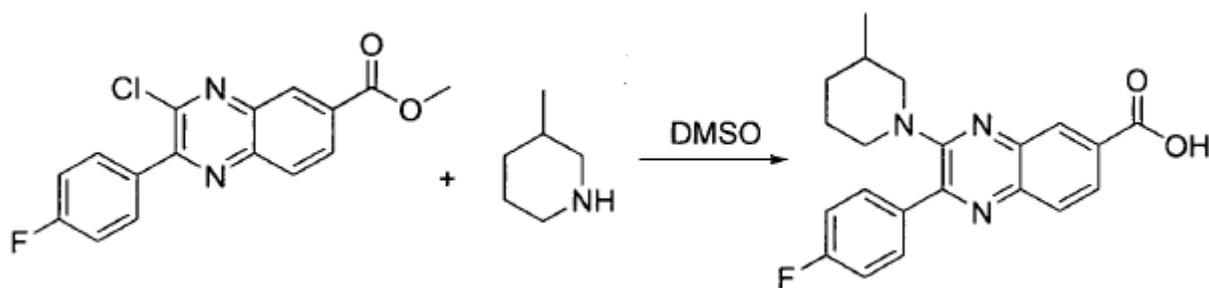
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (120 mg, 0,31 mmol, 1,00 equiv.), metanol (15 ml), hidróxido de sodio (61 mg, 1,52 mmol, 4,99 equiv.) y agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 20 ml de H₂O. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 4-5 con ácido clorhídrico (1 mol/l). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. Esto produjo 60 mg (52%) de ácido 3-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, *m/z*) 380 [M+H]⁺

20 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm) δ 8,291-8,290 (d, *J* = 0,3 Hz, 1H), 7,992-7,957 (m, 4H), 7,435-7,391 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,067 -3,039 (m, 4H), 1,466 (s, 2H), 1,357-1,329 (m, 2H), 0,905 (s, 6H).

Ejemplo 71

Ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(3-metilpiperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico



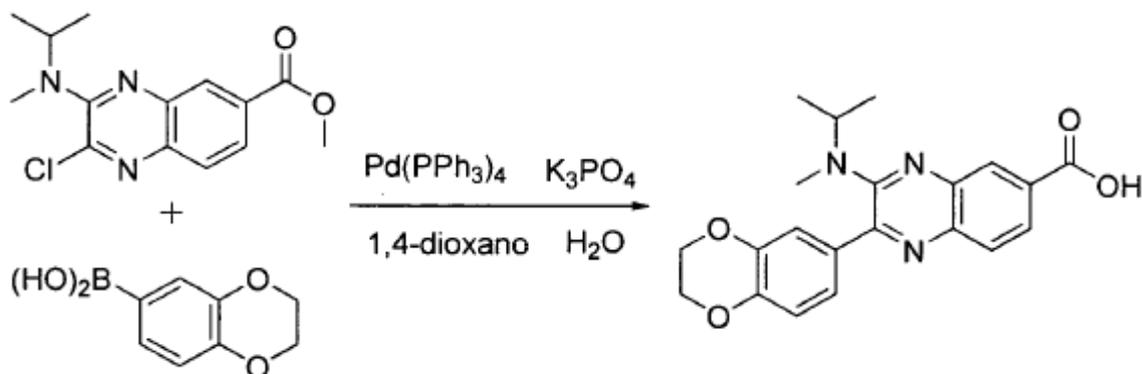
En un tubo sellado de 8 ml, se puso 3-cloro-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0,63 mmol, 1,00 equiv.), 3-metilpiperidina (313 mg, 3,16 mmol, 5,00 equiv) y DMSO (3 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 110°C en un baño de aceite. La reacción se inactivó a continuación mediante la adición de agua. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico 1 N. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. El producto en bruto (240 mg) se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (1#-UV1-SHIMADZU-SPD-20A): Columna, SunFire Prep C18, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil, agua con 0,05 ATF y CH₃CN (30% de CH₃CN hasta 100% en 8 min, mantener 100% en 1,5 min, hasta 30% en 1 min); Detector, Gilson Detector UV 220 nm. Esto produjo 75 mg (32%) de ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(3-metilpiperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, *m/z*): 366 [M+H]⁺

¹H RMN (300 MHz, DMSO, ppm) 13,24 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,05-7,94 (m, 4H), 7,41-7,35 (t, *J* = 9 Hz, 2H), 3,64-3,60 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 2,70-2,51 (m, 1H), 2,50-2,37 (m, 1H), 1,75-1,46 (m, 5H), 1,6-1,5 (d, *J* = 3 Hz, 3H).

Ejemplo 72

15 Ácido 2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico



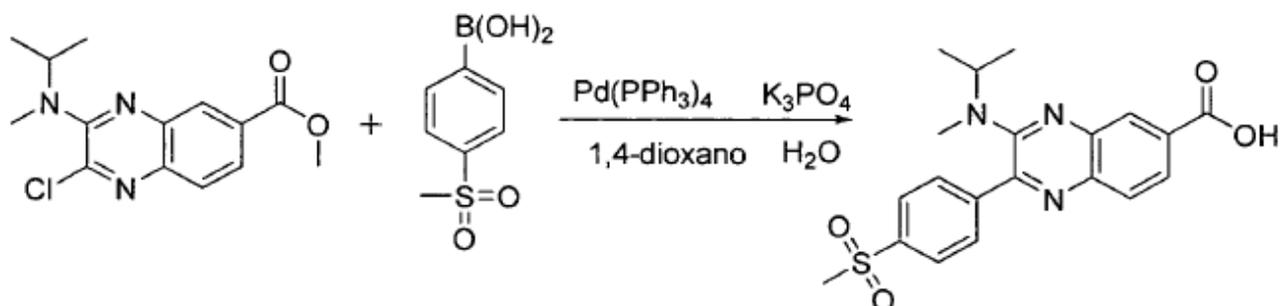
En un tubo de 10 ml sellado, se puso 2-cloro-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,51 mmol, 1,00 equiv.), ácido 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-ilbórico (184 mg, 1,02 mmol, 2,00 equiv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (36 mg, 0,05 mmol, 0,10 equiv.), K₃PO₄ (433 mg, 2,04 mmol, 3,99 equiv.), 1,4-dioxano/H₂O (4/1 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1). El producto en bruto (70 mg) se purificó por HPLC preparativa bajo las siguientes condiciones (1#-Waters 2767-1): Columna, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 µm; fase móvil, agua con 0,05% de ATF y CH₃CN (48% de CH₃CN hasta 68% en 8 min, hasta 100% en 2 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto produjo 20 mg (10%) de ácido 2-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, *m/z*): 380 [M+H]⁺

¹H RMN (300 MHz, DMSO, ppm) δ13,109 (s, 1H), 8,233 (s, 1H), 7,949-7,885 (m, 2H), 7,402-7,356 (m, 2H), 7,008-6,980 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,315 (s, 4H), 4,251-4,163 (m, 1H), 2,729-2,693 (d, *J* = 10,8 Hz, 3H), 1,061-1,039 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 73

Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)quinoxalina-6-carboxílico



5

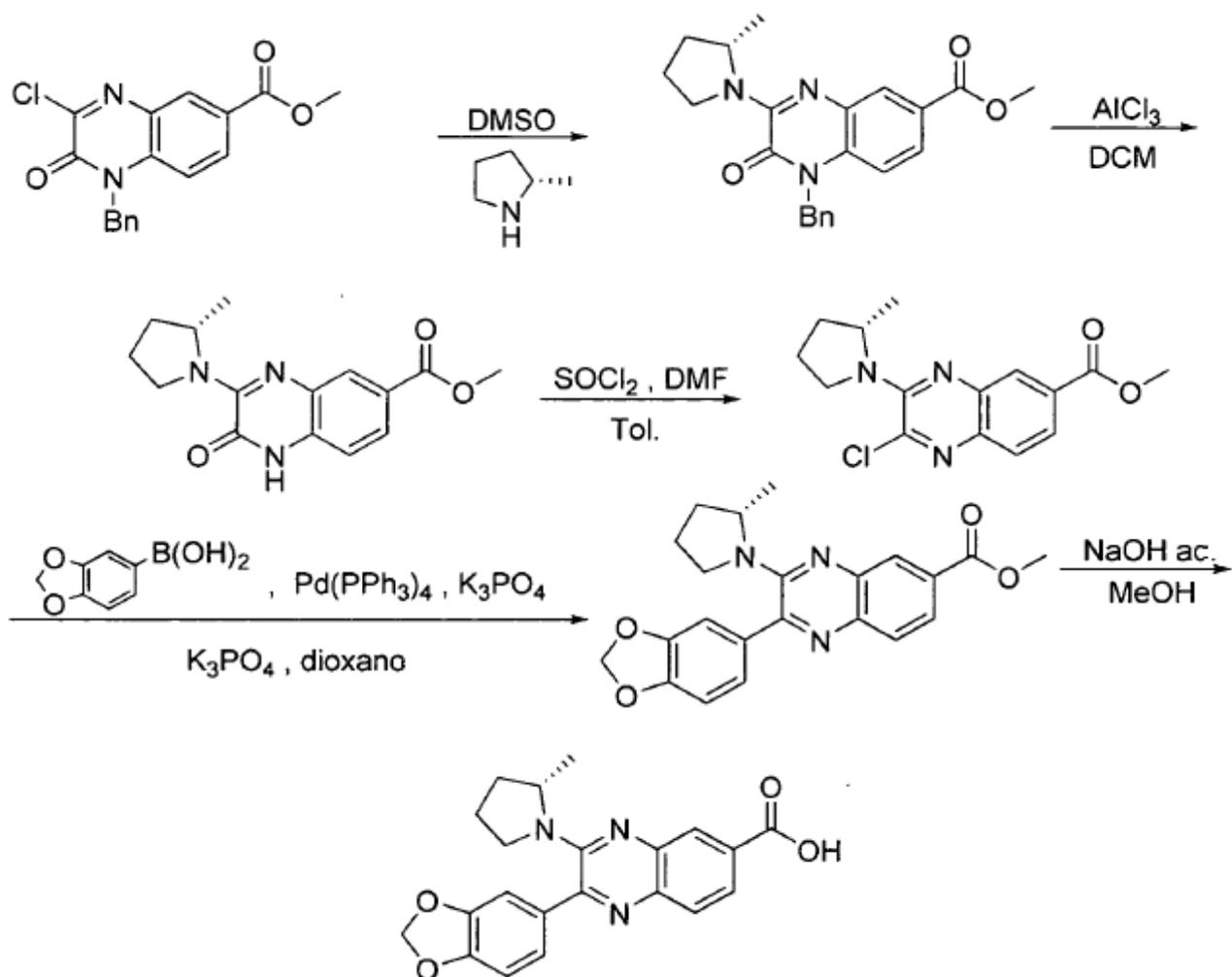
En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se puso 2-cloro-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,51 mmol, 1,00 equiv.), ácido 4-(metilsulfonyl)fenilbórico (205 mg, 1,02 mmol, 2,00 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (59 mg, 0,05 mmol, 0,10 equiv.), K₃PO₄ (433 mg, 2,04 mmol, 3,99 equiv.) y 1,4-dioxano/H₂O (4/2 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (1:30). El producto en bruto (60 mg) se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (1#-Waters 2767-2): Columna, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 µm; fase móvil, agua con 0,05% de ATF y CH₃CN (35% de CH₃CN hasta 57% en 9 min, hasta 100% en 0,1 min, mantener 100% en 0,9 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto produjo 25 mg (12%) de ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

15 LC-MS: (ES, *m/z*) 400 [M+H]⁺

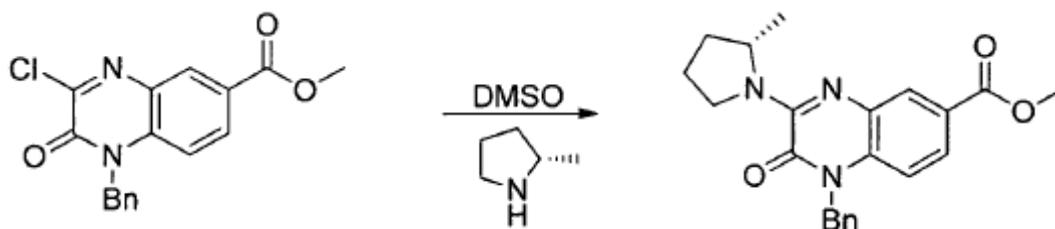
¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm) δ 13,198 (s, 1H), 8,280 (s, 1H), 8,091 (s, 4H), 7,997-7,968 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,232-4,189 (m, 1H), 3,329-3,292 (d, *J* = 11,1 Hz, 3H), 2,653 (s, 3H), 1,077-1,055 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 74

Ácido 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico



Etapa 1. 1-bencil-3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-oxo-dihidroquinoxalina-6-carboxilato de (S)-metilo



5 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso 1-bencil-3-cloro-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalina-6-carboxilato de metilo (3 g, 9,15 mmol, 1,00 equiv.), (S)-2 -metilpirrolidina (1,55 g, 18,24 mmol, 2,00 equiv.), DMSO (16 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 80°C en un baño de aceite. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). Esto produjo 2,2 g (64%) de 1-bencil-3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalina-6-carboxilato de (S)-metilo como un sólido amarillo claro.

10 LC-MS: (ES, m/z): 378 $[M+H]^+$

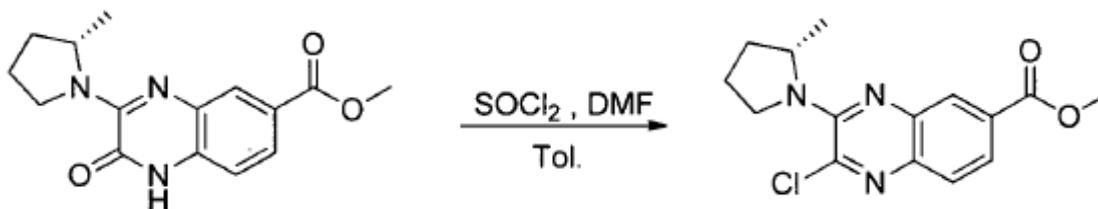
Etapa 2. 3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalina-6-carboxilato de (S)-metilo



En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso una solución de 1-bencil-3-(1-il-2-metilpirrolidin)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalina-6-carboxilato de (S)-metilo (2,2 g, 5,84 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (100 ml). A esto siguió la adición de AlCl_3 (7,7 g, 58,33 mmol, 10,00 equiv.) en varios lotes. La solución resultante se agitó durante la noche a 30°C en un baño de aceite. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (1:100). Esto produjo 900 mg (53%) de 3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalina-6-carboxilato de (S)-metilo como un sólido marrón.

LC-MS: (ES, m/z): 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$

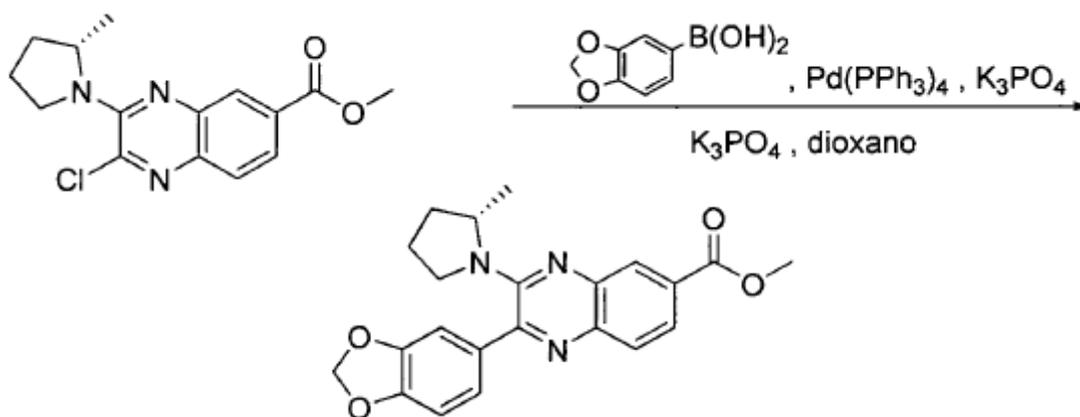
10 Etapa 3. 2-cloro-3-(2-metilpirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de (S)-metilo



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 3-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalina-6-carboxilato de (S)-metilo (900 mg, 3,14 mmol, 1,00 equiv.), tolueno (20 ml), cloruro de tionilo (11,2 g, 94,12 mmol, 30,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (4 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante 3 h en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50). Esto produjo 143 mg (13%) de 2-cloro-3-(2-metilpirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de (S)-metilo como un aceite amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$

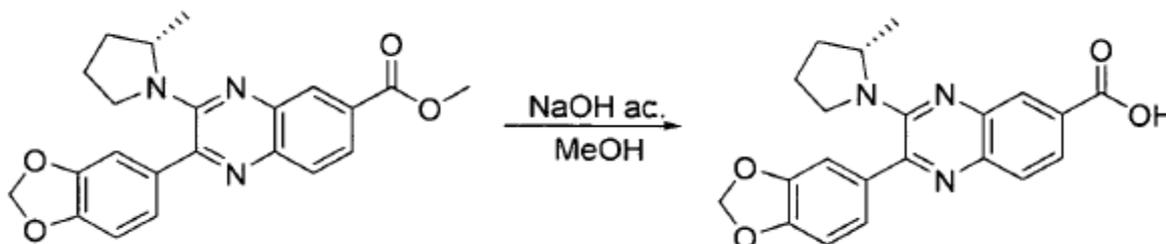
Etapa 4. 2-(benzo[d][1,3] dioxol-5-il)-3-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo



En un tubo sellado de 8 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso 2-cloro-3-(2-metilpirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de (S)-metilo (89,2 mg, 0,29 mmol, 1,00 equiv.), ácido benzo[d][1,3]dioxol-5-ilbórico (97,1 mg, 0,58 mmol, 2,00 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (33,7 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv.), K₃PO₄ (248 mg, 1,17 mmol, 4,00 equiv.), dioxano (4 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con EP/AE (50:1). Esto produjo 94 mg (82%) de 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo como un aceite amarillo.

10 LC-MS: (ES, *m/z*): 392 [M+H]⁺

Etaapa 5. Ácido 2-(benzo[d][1,3] dioxol-5-il)-3-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico



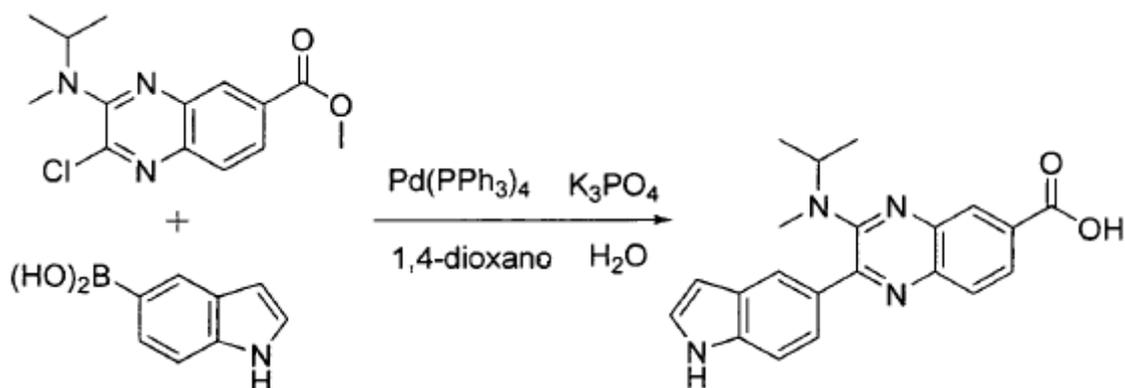
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 2-(benzo[d][1,3] dioxol-5-il)-3-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (94 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (15 ml). A esto siguió la adición de una solución de hidróxido de sodio (58,9 mg, 1,47 mmol, 5,00 equiv.) en agua (3 ml) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante 5 horas a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con H₂O. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 3-4 con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. El producto en bruto (100 mg) se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (1 #-Waters 2767-2): Columna, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 µm; fase móvil, agua con 0,05% de ATF y CH₃CN (10% CH₃CN hasta el 80% en 8,5 min, mantener 80% en 1 min, hasta el 100% en 0,1 min, mantener 100% en 0,8 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto produjo 40 mg (44%) de ácido 2-(benzo[d][1,3] dioxol-5-il)-3-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, *m/z*): 378 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO, ppm) 13,05 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91 a 7,90 (t, *J* = 2 Hz, 2H), 7,30-7,23 (t, *J* = 14 Hz, 2H), 7,07-7,05 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,13-6,12 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 4,27-4,22 (m, 1H), 3,16-3,10 (m, 1H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,79 (s, 1H), 1,62-1,50 (m, 2H), 1,33-1,24 (m, 3H).

Ejemplo 75

Ácido 2-(1H-indol-5-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico



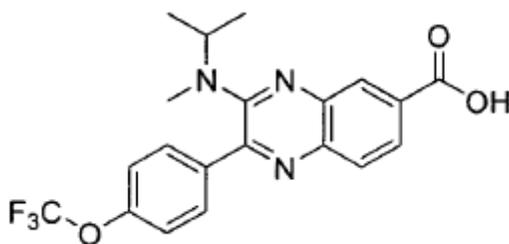
En un tubo de 10 ml sellado, se puso 2-cloro-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (60 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv.), ácido 1H-indol-5-ilbórico (100 mg, 0,62 mmol, 3,05 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (23,6 mg, 0,02 mmol, 0,10 equiv.), K₃PO₄ (174 mg, 0,82 mmol, 4,01 equiv.), 1,4-dioxano/H₂O (4/1 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1). El producto en bruto (60 mg) se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (1 #-Waters 2767-2): Columna, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 µm; fase móvil, agua con 0,05% ATF y CH₃CN (30% de CH₃CN hasta el 55% en 8 min, mantener 55% en 3 min, hasta 100% en 0,1 min, mantener 100% en 0,9 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto produjo 25 mg (33%) de ácido 2-(1H-indol-5-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico en forma de un sólido rojo.

LC-MS: (ES, *m/z*): 361 [M+H]⁺

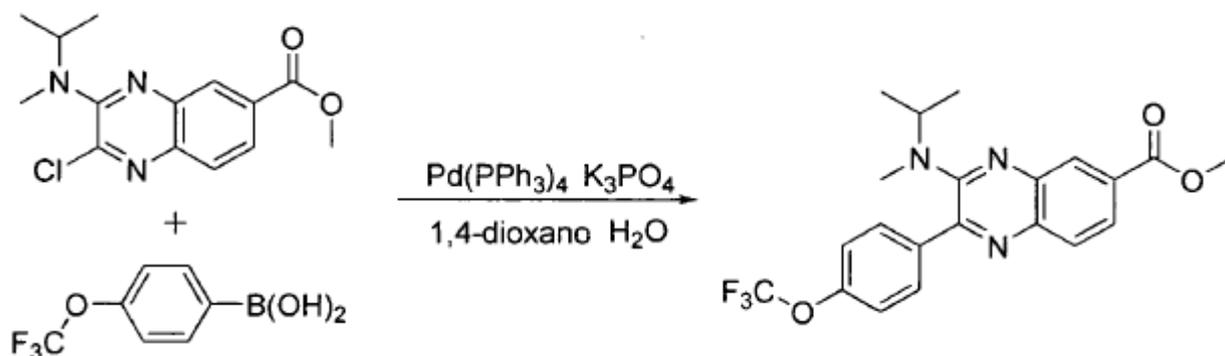
¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm) δ 11,305 (s, 1H), 8,254 (s, 1H), 8,124 (s, 1H), 7,923-7,920 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 7,668-7,662 (m, 1H), 7,530-7,501 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,439-7,421 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,559 (s, 1H), 4,263-4,175 (m, 1H), 2,704 (s, 3H), 1,013-0,990 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

15 Ejemplo 76

Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinoxalina-6-carboxílico

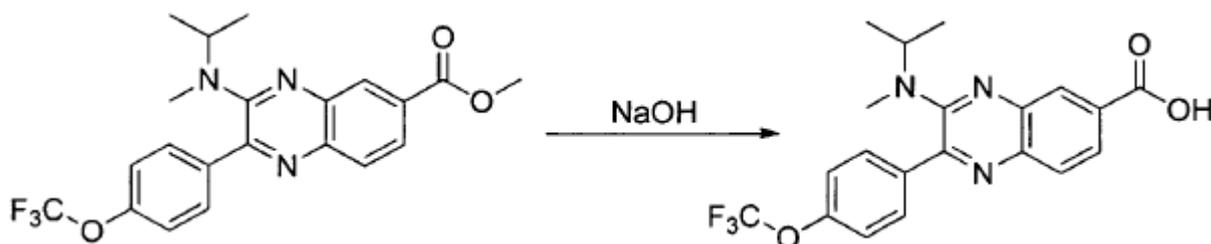


Etapa 1. 3-(isopropil(metil)amino)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo



En un tubo de 10 ml sellado, se puso 2-cloro-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0,68 mmol, 1,00 equiv.), ácido 4-(trifluorometoxi)fenilbórico (280 mg, 1,36 mmol, 1,99 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (157 mg, 0,14 mmol, 0,20 equiv.), K₃PO₄ (577 mg, 2,73 mmol, 4,01 equiv.), 1,4-dioxano (4 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:40). Esto produjo 120 mg (42%) de 3-(isopropil(metil)amino)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinoxalina-6-carboxilato como un sólido amarillo.

Etapla 2. Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinoxalina-6-carboxílico



10

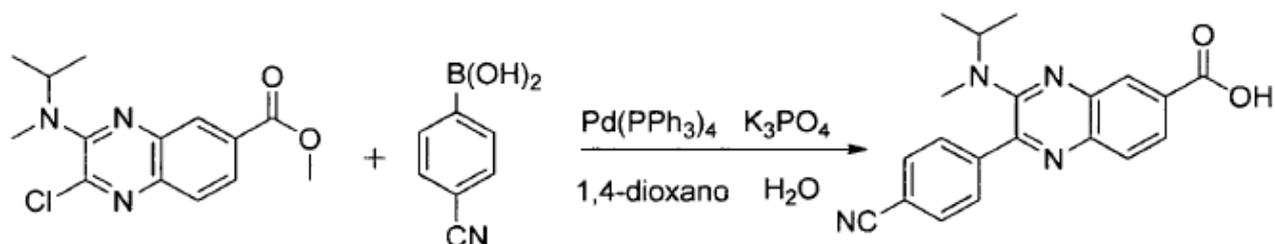
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 3-(isopropil(metil)amino)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinoxalina-6-carboxilato de etilo (120 mg, 0,29 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (15 ml), hidróxido de sodio (57 mg, 1,43 mmol, 4,98 equiv.) y H₂O (2 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó con 20 ml de H₂O. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 4-5 con ácido clorhídrico (2,5mol/l). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. El producto bruto (100 mg) se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (1 #-Waters 2767-1): Columna, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 µm; fase móvil, agua con 0,05 ATF y CH₃CN (65% de CH₃CN hasta el 85% en 8 min, hasta 100% en 2 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto produjo 70 mg (60%) de ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

20 LC-MS: (ES, *m/z*) 406 [M+H]⁺

¹H RMN (300 MHz, DMSO, ppm) δ 8,273 (s, 1H), 8,033-7,955 (m, 4H), 7,552-7,525 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,202-4,114 (m, 1H), 2,667 (s, 3H), 1,052-1,030 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 77

Ácido 2-(4-cianofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico



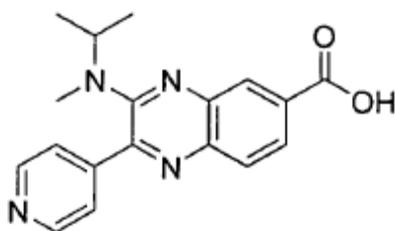
En un tubo de 10 ml sellado, se puso 2-cloro-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,51 mmol, 1,00 equiv.), ácido 4-cianofenilbórico (150 mg, 1,02 mmol, 1,99 equiv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (36 mg, 0,05 mmol, 0,10 equiv.), K₃PO₄ (433 mg, 2,04 mmol, 3,99 equiv.), 1,4-dioxano/H₂O (4/1 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1). El producto crudo resultante (100 mg) se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (1#-Waters 2767-1): Columna, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 µm; fase móvil, agua con 0,05% de ATF y CH₃CN (48% de CH₃CN hasta 68% en 8 min, hasta 100% en 2 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto produjo 22 mg (12%) de ácido 2-(4-cianofenil) -3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, *m/z*): 347 [M+H]⁺

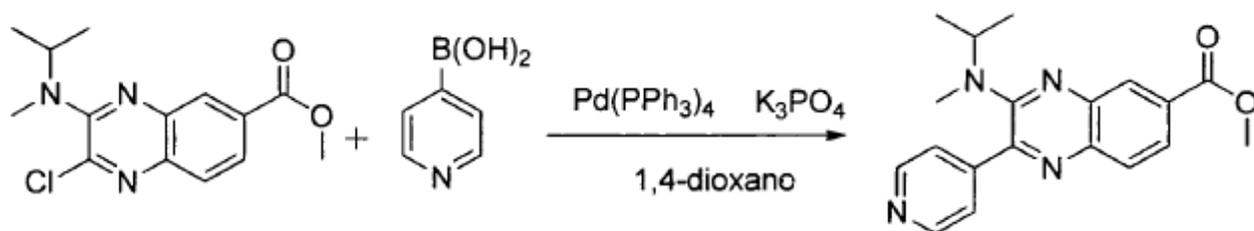
¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm) δ 13,242 (s, 1H), 8,276-8,273 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 8,052-7,931 (m, 6H), 4,211-4,123 (m, 1H), 2,647 (s, 3H), 1,060-1,038 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 78

15 Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(piridin-4-il)quinoxalina-6-carboxílico



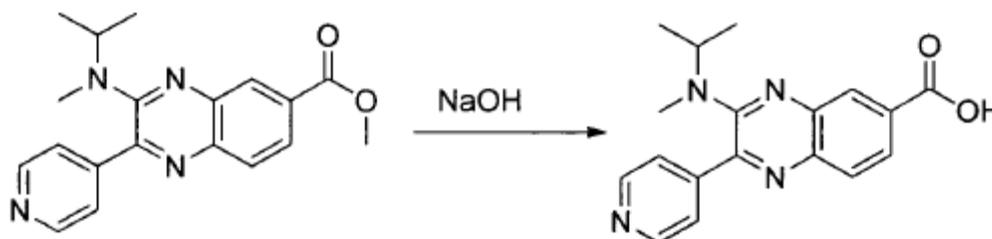
Etapa 1. 3-(isopropil(metil)amino)-2-(piridin-4-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo



20 En un tubo de 10 ml sellado, se puso 2-cloro-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,51 mmol, 1,00 equiv.), ácido piridin-4-ilbórico (124,5 mg, 1,02 mmol, 1,99 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (59 mg, 0,05 mmol, 0,10 equiv.), K₃PO₄ (433 mg, 2,04 mmol), 1,4-dioxano (4 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con EA/PE (1:40). Esto produjo 50 mg (29%) de 3-(isopropil(metil)amino)-2-(piridin-4-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, m/z): 337 $[M+H]^+$

Etapa 2. Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(piridin-4-il)quinoxalina-6-carboxílico



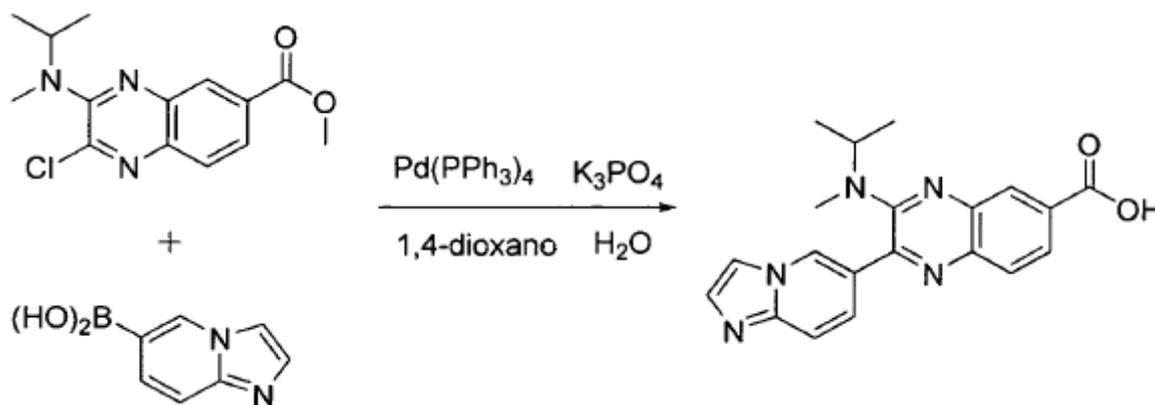
5 En un tubo de 10 ml sellado, se puso una solución de 3-(isopropil(metil)amino)-2-(piridin-4-il)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (50 mg, 0,15 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (15 ml), hidróxido de sodio (30 mg, 0,75 mmol, 5,04 equiv.), agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó con 20 ml de H₂O. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 4-5 con ácido clorhídrico (2 mol/l). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. Esto produjo 22 mg (44%) ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(piridin-4-il)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

10 LC-MS: (ES, m/z): 323 $[M+H]^+$

¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm) δ 8,791-8,771 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,279-8,276 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,007-7,938 (m, 2H), 7,870-7,849 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,250-4,162 (m, 1H), 2,657 (s, 3H), 1,081-1,059 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 79

Ácido 2-(H-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico



15

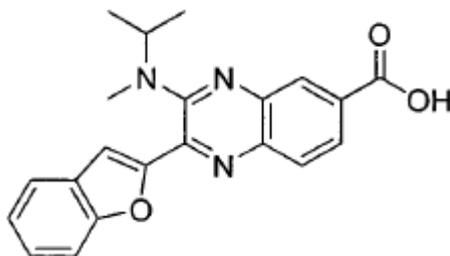
20 En un tubo de 10 ml sellado, se puso 2-cloro-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (70 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv.), ácido H-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilbórico (59 mg, 0,36 mmol, 1,53 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 0,02 mmol, 0,10 equiv.), K₃PO₄ (200 mg, 0,94 mmol, 3,96 equiv.), 1,4-dioxano/H₂O (4/1 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (30:1). El producto en bruto resultante (80 mg) se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones (1#-Waters 2767-5): Columna, SunFire Prep C18, 19*150 mm 5 μm; fase móvil, agua con 0,05 de ATF y CH₃CN (15% de CH₃CN hasta el 37% en 9 min, hasta 100% en 1 min, hasta el 15% en 1 min); Detector, UV 254 nm. Esto produjo 26 mg (30%) de ácido 2-(H-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico como un sólido amarillo.

25 LC-MS: (ES, m/z): 362 $[M+H]^+$

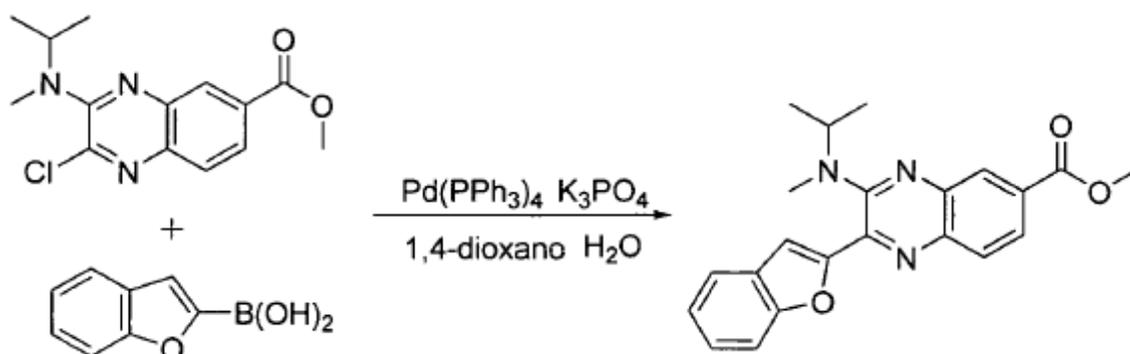
¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm) δ 9,422 (s, 1H), 8,451 (s, 1H), 8,309 (s, 1H), 8,273-8,250 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,145 (s, 1H), 8,041-7,998 (m, 3H), 4,243-4,177 (m, 1H), 2,741 (s, 3H), 1,098-1,082 (d, J = 4,8 Hz, 6H).

Ejemplo 80

Ácido 2-(benzofuran-2-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico



Etapa 1. 2-(benzofuran-2-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo

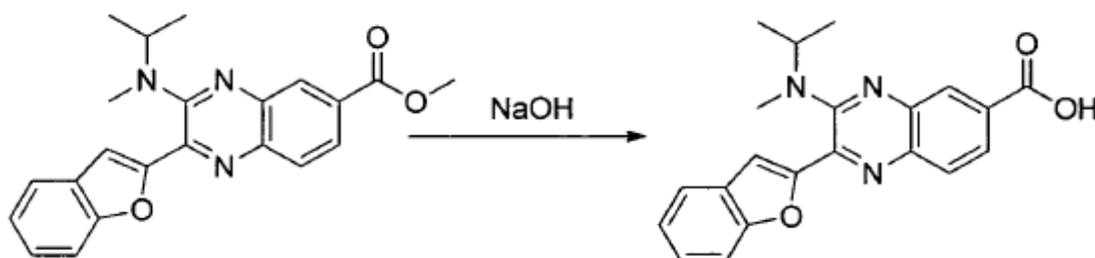


5

En un tubo de 10 ml sellado, se puso 2-cloro-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (200 mg, 0,68 mmol, 1,00 equiv.), ácido benzofuran-2-ilbórico (220 mg, 1,36 mmol, 1,99 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (157 mg, 0,14 mmol, 0,20 equiv.), K₃PO₄ (577 mg, 2,73 mmol, 4,01 equiv.), 1,4-dioxano (4 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:40). Esto produjo 160 mg (63%) de 2-(benzofuran-2-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

LC-MS: (ES, *m/z*): 376 [M+H]⁺

Etapa 2. Ácido 2-(benzofuran-2-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico



15

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso una solución de 2-(benzofuran-2-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (160 mg, 0,43 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (20 ml), hidróxido de sodio (85 mg, 2,12 mmol, 4,99 equiv.), agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 50°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 20 ml de H₂O. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 4-5 con ácido clorhídrico (2,5 M). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. El

20

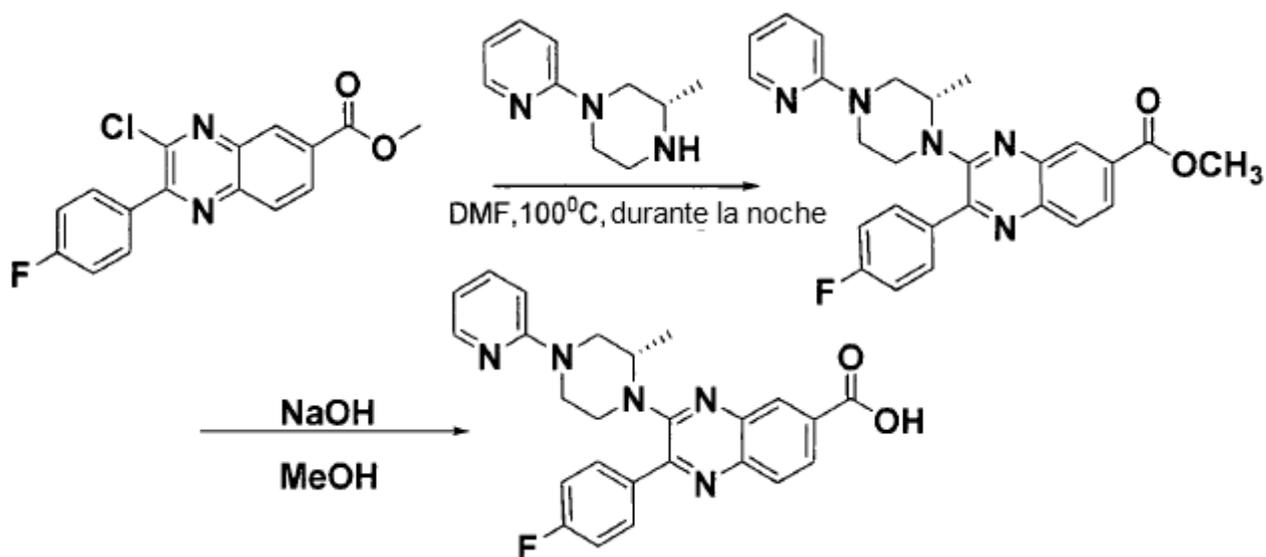
producto en bruto (120 mg) se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones (1#-Waters 2767-1): Columna, XbridgePrep Shield RP 18, 5 μ m, 19*150 mm; fase móvil, agua con 0,05% de ATF y CH₃CN (58% de CH₃CN hasta el 78% en 8 min, hasta 100% en 2 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto produjo 70 mg (45%) de ácido 2-(benzofuran-2-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina 6-carboxílico como un sólido amarillo.

5 LC-MS: (ES, m/z): 362 [M+H]⁺

¹H-RMN (300 MHz, DMSO, ppm) δ 13,250 (s, 1H), 8,275-8,272 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,034-7,962 (m, 2H), 7,826-7,702 (m, 3H), 7,482-7,328 (m, 2H), 4,254-4,167 (m, 1H), 2,836 (s, 3H), 1,180-1,158 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

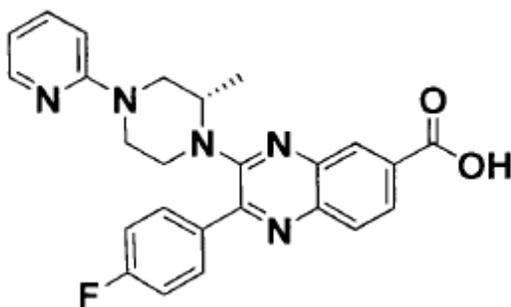
Los siguientes compuestos pueden prepararse generalmente mediante una versión modificada de los esquemas mostrados.

10 Esquema IV.



Ejemplo 81

Ácido (S)-2-(4-fluorofenil)-3-(2-metil-4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico

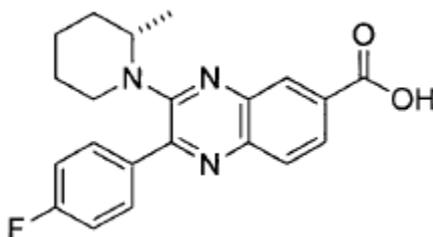


15

LC-MS: (ES, m/z): 444 [M+H].

Ejemplo 82

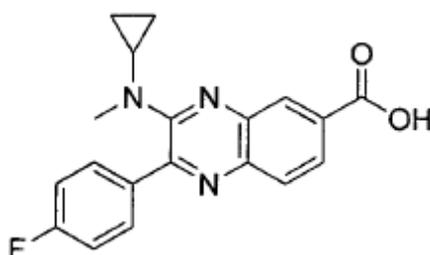
Ácido (S)-2-(4-fluorofenil)-3-(2-(metilpiperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico



LC-MS: (ES, m/z): 366 [M+H].

Ejemplo 83

Ácido 3-(ciclopropil(metil)amino)-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxílico

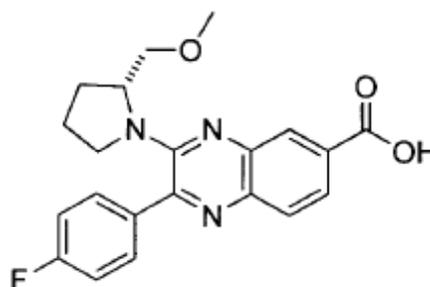


5

LC-MS: (ES, m/z): 338 [M+H].

Ejemplo 84

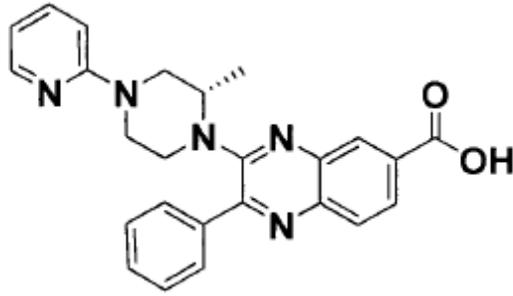
Ácido (R)-2-(4-fluorofenil)-3-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico



10 LC-MS: (ES, m/z): 382 [M+H].

Ejemplo 85

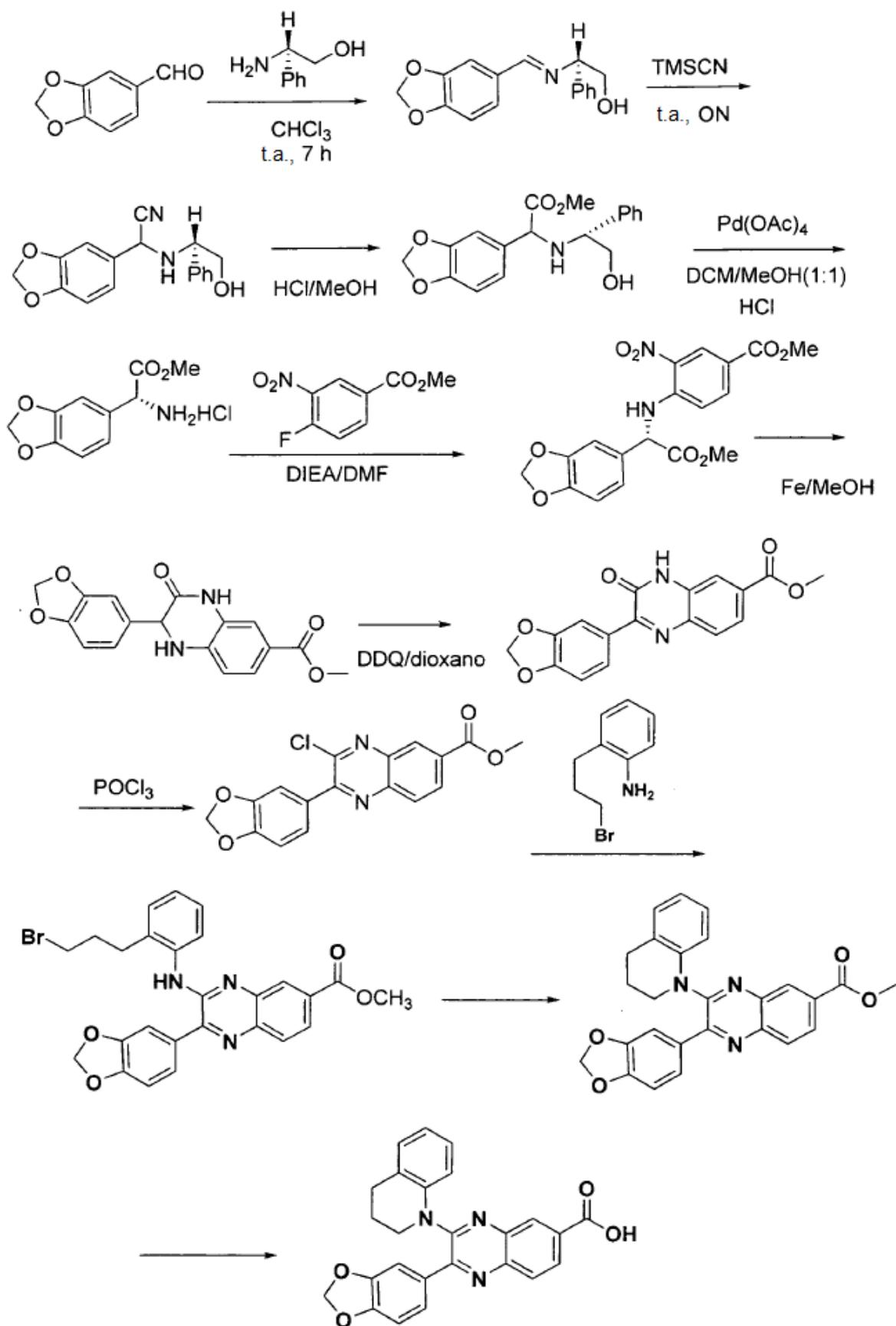
Ácido (S)-3-(2-metil-4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



LC-MS: (ES, m/z): 426 [M+H].

Ejemplo 86

Ácido 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)quinoxalina-6-carboxílico

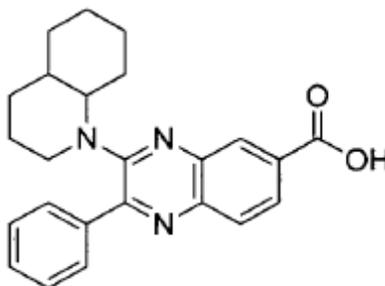


LC-MS: (ES, m/z): 426 [M+H].

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 8,70 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,29 (1H), 7,06 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,86-6,67 (m, 4H), 5,95 (s, 2H), 3,87 (br t, 2H), 2,84 (br t, 2H), 2,09 (br t, 2H).

Ejemplo 87

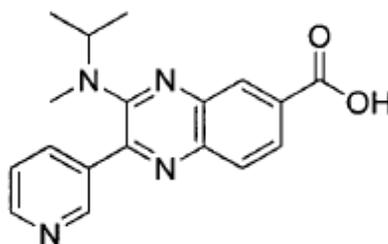
5 Ácido 3-(octahidroquinolin-1(2H)-il)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



LC-MS: (ES, m/z): 388 [M+H].

Ejemplo 88

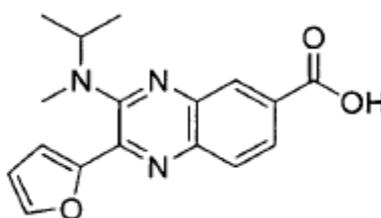
Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(piridin-3-il)quinoxalina-6-carboxílico



LC-MS: (ES, m/z): 323 [M+H].

10 Ejemplo 89

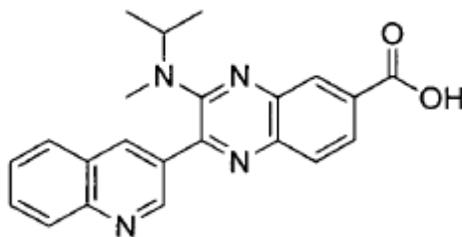
Ácido 2-(furan-2-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico



LC-MS: (ES, m/z): 312 [M+H].

Ejemplo 90

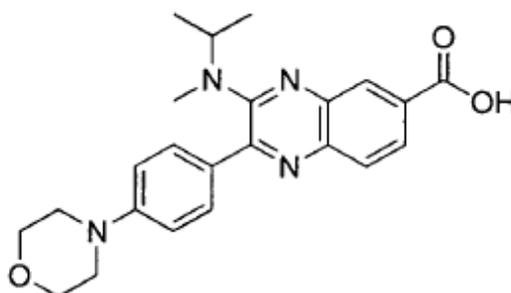
Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(quinolin-3-il)quinoxalina-6-carboxílico



LC-MS: (ES, m/z): 373 [M+H].

Ejemplo 91

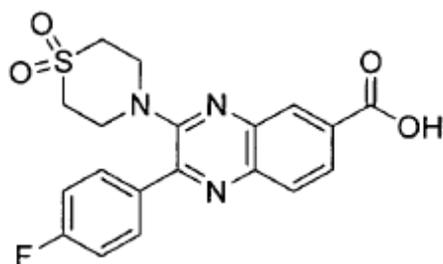
Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(4-morfolinofenil)quinoxalina-6-carboxílico



5 LC-MS: (ES, m/z): 407 [M+H].

Ejemplo 92

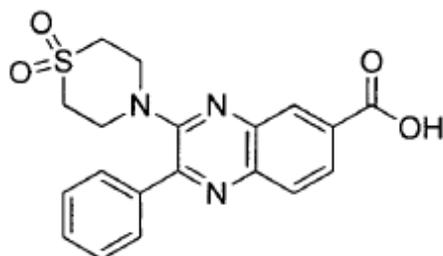
Ácido 3-(1,1-dioxidotiormorfolino)-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxílico



LC-MS: (ES, m/z): 402 [M+H].

10 Ejemplo 93

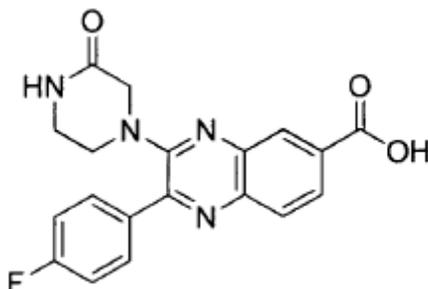
Ácido 3-(1,1-dioxidotiormorfolino)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico



LC-MS: (ES, m/z): 384 [M+H].

Ejemplo 94

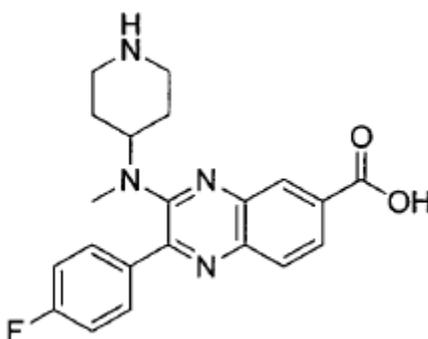
Ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(3-oxopiperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico



LC-MS: (ES, m/z): 367 [M+H].

5 Ejemplo 95

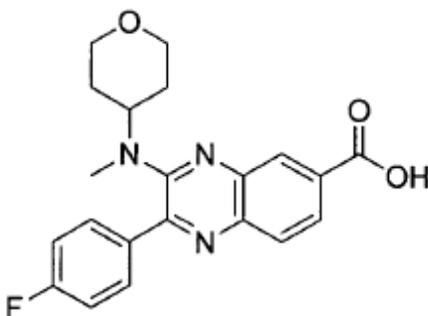
Ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(metil(piperidin-4-il)amino)quinoxalina-6-carboxílico



LC-MS: (ES, m/z): 331 [M+H].

Ejemplo 96

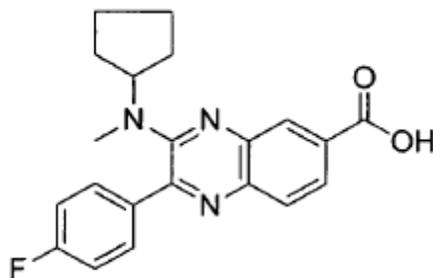
Ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(metil(tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)quinoxalina-6-carboxílico



10 LC-MS: (ES, m/z): 382 [M+H].

Ejemplo 97

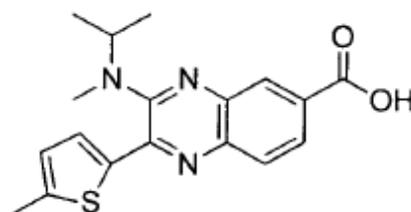
Ácido 3-(ciclopentil(metil)amino)-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxílico



LC-MS: (ES, m/z): 366 [M+H].

Ejemplo 98

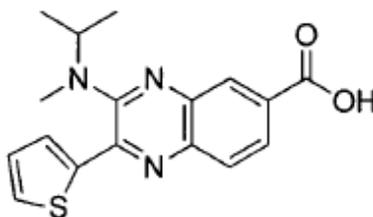
Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(5-metiltiofen-2-il)quinoxalina-6-carboxílico



LC-MS: (ES, m/z): 342 [M+H].

5 Ejemplo 99

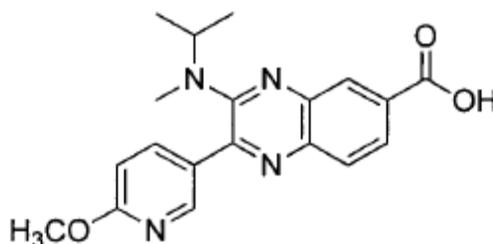
Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(tiofen-2-il)quinoxalina-6-carboxílico



LC-MS: (ES, m/z): 328 [M+H].

Ejemplo 100

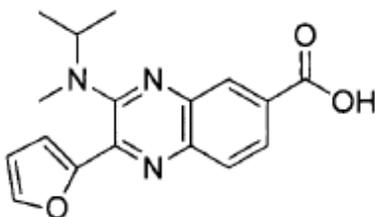
10 Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)quinoxalina 6-carboxílico



LC-MS: (ES, m/z): 353 [M+H].

Ejemplo 101

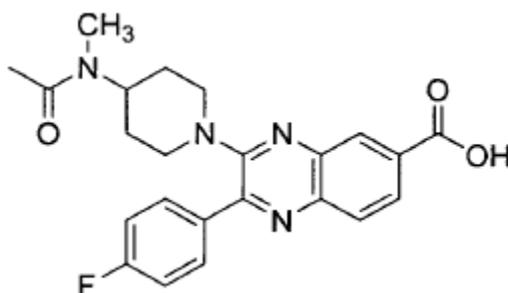
Ácido 2-(furan-2-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico



LC-MS: (ES, m/z): 312 [M+H].

Ejemplo 102

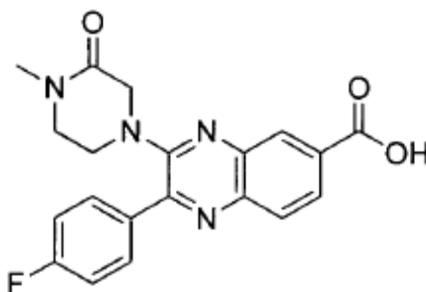
Ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(4-(N-metilacetamido)piperidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico



LC-MS: (ES, m/z): 423 [M+H].

5 Ejemplo 103

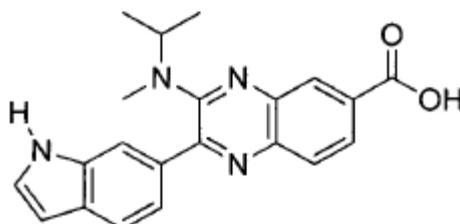
Ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico



LC-MS: (ES, m/z): 381 [M+H].

Ejemplo 104

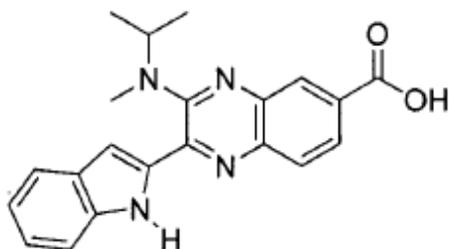
Ácido 2-(il-1H-indol-6)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico



10 LC-MS: (ES, m/z): 361 [M+H].

Ejemplo 105

Ácido 2-(il-1H-indol-2)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico



LC-MS: (ES, *m/z*): 361 [M+H].

Los siguientes compuestos generalmente pueden prepararse utilizando los métodos conocidos en la técnica y descritos anteriormente. Cabe esperar que estos compuestos cuando estén preparados tengan actividad similar a las que se han preparado en los ejemplos anteriores.

- 5
- Ácido 2-fenil-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico
- Ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico
- Ácido (S)-3-(sec-butil(metil)amino)-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxílico
- Ácido 3-(sec-butil(metil)amino)-2-(furan-3-il)quinoxalina-6-carboxílico
- 10 Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-carboxílico
- Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)quinoxalina-6-carboxílico
- Ácido 2-(1H-indazol-6-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico
- Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)quinoxalina-6-carboxílico
- Ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)-1H-indol-2-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico
- 15 Ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)-5-metoxi-il-1H-indol-2-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico
- Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(5-metoxi-1H-indol-2-il)quinoxalina-6-carboxílico
- Ácido 2-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico
- Ácido 2-(5-bromopiridin-3-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico
- Ácido 2-(1H-indazol-5-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico
- 20 Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)quinoxalina-6-carboxílico
- Ácido 2-(6-(terc-butoxicarbonilamino)piridin-3-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico
- Ácido 2-(5-fluoropiridin-2-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico
- Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)quinoxalina-6-carboxílico
- Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)quinoxalina-6-carboxílico
- 25 Ácido 2-(5-cianopiridin-2-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico
- Ácido 3-(isopropil(metil)amino)-2-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)quinoxalina-6-carboxílico
- Ácido 2-(6-fluoropiridin-3-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico
- Ácido (S)-2-(benzofuran-2-il)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)quinoxalina-6-carboxílico
- Ácido 2-(benzofuran-2-il)-3-(ciclopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico
- 30 Ácido 2-(5-fluorobenzofuran-2-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico

Ácido 2-(5-clorobenzofuran-2-il)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico

Ácido 2-(benzofuran-2-il)-3-(sec-butil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico

La actividad de los compuestos de los Ejemplos 1-114 como moduladores PASK se ilustra en los siguientes ensayos. Los demás compuestos mencionados anteriormente, que aún no se han preparado ni/o probado, está
5 previsto que tengan actividad también en estos ensayos.

Ensayo bioquímico para actividad de hPASK

Ensayo de luminiscencia de PAS cinasa

Un ensayo para la actividad de hPASK purificada utiliza el ensayo de cinasa luminiscente con cinasa-Glo (Promega), que cuantifica la cantidad de ATP que queda en solución después de la reacción con cinasa. El ensayo se lleva a
10 cabo en un formato de placa de 96 pocillos y se lleva a cabo añadiendo un volumen de Kinase-Glo Reagent (Promega, n° de catálogo V3771) igual al volumen de solución en el pocillo de una reacción de la cinasa completada. Kinase Glo Reagent contiene luciferasa y su sustrato. Después de la adición a una reacción con cinasa permite medir la luminiscencia. La cantidad de ATP que queda en solución en el momento de la adición de Kinase-Glo Plus es directamente proporcional a la luminiscencia que se mide en cada pocillo, y está inversamente
15 correlacionada con la actividad de la cinasa.

Se añade hPASK purificada de células de insectos (0,02 µg) a una mezcla de reacción de 50 µl que contiene HEPES 40 mM (pH 7,0), KCl 100 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM y 1 µg de proteína MBP. Los compuestos inhibidores se añaden a continuación y la mezcla se incuba durante 10 min a 25°C antes de añadir 5 µl de ATP (a la
20 concentración deseada). La reacción se deja transcurrir a 25°C durante 1 hora antes de añadir 50 µl de reactivo Kinase-Glo. La luminiscencia se mide 10 minutos después de añadir el reactivo Kinase-Glo.

Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1.

Ejemplo n°	Dominio CI ₅₀ de cinasa
	+ indica ≤10 µm
	- indica ≥10 µm
11	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+

Ejemplo nº	Dominio CI ₅₀ de cinasa
	+ indica ≤10 μm
	- indica ≥10 μm
22	+

Ensayo radioquímico de ATP de PASK

- 5 Se añade PASK purificada (UniProt # Q96RG2; montaje marcado con GST N-terminal, restos 879 a 1323) de células de insectos (concentración final 5 nM) a tampón de reacción de bases recién preparado que contiene HEPES 20 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM; EGTA 1 mM, Brij35, al 0,02%, 0,02 mg/ml de BSA, Na₃VO₄ 0,1 mM, DTT 2 mM, DMSO al 1% y proteína básica de mielina (20 μM final). A continuación, se añaden compuestos de ensayo en DMSO y la mezcla, seguido de administración de ³³P-ATP (actividad específica 0,01 μCi/μl final) para iniciar la reacción. La
- 10 reacción de la cinasa se incuba durante 120 min a temperatura ambiente. Toda la mezcla de reacción se lava sobre un papel de fosfocelulosa P81 y se lava tres veces durante 10 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y recuento de centelleo.

Los resultados de este ensayo se muestran a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2.

Ejemplo nº	Dominio CI ₅₀ de cinasa
	+ indica ≤10 μm
	- indica ≥10 μm
1	+
2	+
3	+
4	-
5	-
6	+
7	+

ES 2 534 226 T3

Ejemplo nº	Dominio Cl ₅₀ de cinasa
	+ indica ≤10 µm
	- indica ≥10 µm
8	+
9	+
10	+
12	+
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+
22	-
23	+

ES 2 534 226 T3

Ejemplo nº	Dominio Cl ₅₀ de cinasa
	+ indica ≤10 µm
	- indica ≥10 µm
31	+
34	+
37	+
42	+
43	+
46	+
48	+
49	+
56	+
57	+
54	+
55	+
63	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	+
70	+
71	+
72	+
74	+
75	+
78	+

Ejemplo nº	Dominio CI ₅₀ de cinasa
	+ indica ≤10 μm
	- indica ≥10 μm
79	+
80	+

Ensayo FRET en PAS cinasa

El objetivo del ensayo FRET es determinar el potencial de inhibición de los compuestos de ensayo en la cinasa específica. Esta plataforma de ensayo proporciona un método de detección homogéneo para medir la actividad de la cinasa por cuantificación de la cantidad de fosfo-sustrato en solución después de una reacción con la cinasa.

En presencia de cinasa y ATP, un anticuerpo anti-fosfo-sustrato fosforila y captura el *Ulight*-péptido, el cual trae el donante del quelato Eu y el aceptor *Ulight* se colorea en estrecha proximidad. Tras la excitación a 340 nm, el quelato Eu transfiere su energía al colorante de *Ulight*, produciendo una emisión de luz fluorescente a 665 nm.

La valoración de cinasa en ATP 1 mM se consiguió mediante el siguiente protocolo. Después de hacer diluciones en serie tres veces de PASK (Invitrogen) en tampón de reacción a través de la placa; 5 μl de dilución de cinasa y 5 μl de la mezcla sustrato/ATP se añadieron a los pocillos de la Optiplate-384 blanca (PerkinElmer). Los contenidos de la placa estaban y se incubaron a T.A. durante 1 h. La reacción se detuvo añadiendo 5 μl de solución de interrupción a cada pocillo de ensayo seguido de la mezcla e incubación a T.A. durante 10 minutos. Se añadieron 5 μl de la mezcla de detección (anticuerpos de detección diluidos en tampón de detección); los contenidos de la placa se mezclaron y se incubaron a continuación en la oscuridad durante 1 hora a T.A. La señal se registró en modo TR-FRET (665 nm/615 nm). Los resultados se graficaron para calcular la CE₅₀.

La valoración de ATP a la concentración CE₅₀ de cinasa para determinar ATP Km, app. se realizó mediante el método siguiente. Después de realizar diluciones en serie de ATP (Invitrogen), se añadieron 5 μl de dilución de ATP y 5 μl de la mezcla sustrato/cinasa a los pocillos de la Optiplate-384 blanca (PerkinElmer). Los contenidos de la placa estaban y se incubaron a T.A. durante 1 h. La reacción se detuvo añadiendo 5 μl de solución de interrupción a cada pocillo de ensayo seguido de la mezcla e incubación a T.A. durante 10 minutos. Se añadieron 5 μl de la mezcla de detección (anticuerpos de detección diluidos en tampón de detección); los contenidos de la placa se mezclaron y se incubaron en la oscuridad durante 1 hora a T.A.. La señal se registró en modo TR-FRET (665 nm/615 nm). Los resultados se graficaron para calcular la CE₅₀ como el ATP Km, app.

La identificación del compuesto se realizó por el siguiente método. La solución madre 10 mM del compuesto de ensayo en DMSO se preparó disolviendo el compuesto de ensayo en DMSO a T.A. durante 1 hora y, a continuación sometiendo a ultrasonidos a 100% de emisión durante 8 minutos. Si el compuesto no es soluble en estas condiciones, se diluía a 3 mM. Se preparó tampón de reacción de cinasa que contenía MgCl₂ 10 mM, HEPES 50 mM, EGTA 1 mM, Tween-20 al 0,01% y DTT 2 mM. Se prepararon diluciones en serie de los compuestos de ensayo a concentraciones de ensayo 4 x finales utilizando el sistema de dispensación *Freedom EVO200*® de la forma siguiente: 12x10⁻⁵ M, 4x10⁻⁵ M, 1,33x10⁻⁵ M, 4,44x10⁻⁶ M, 1,48x10⁻⁶ M, 4,92x 10⁻⁷ M, 1,65x10⁻⁷ M, 5,48x10⁻⁷ M, 1,82x10⁻⁸ M, 6,09x10⁻⁹ y 2,03x10⁻⁹ M. Los compuestos de ensayo (2,5 μl a 4 x la concentración final de ensayo) se añadieron a los pocillos usando el sistema de dispensación de *Freedom EVO200*®. Como referencia positiva, se añadieron 2,5 μl de compuesto de ensayo a los pocillos de ensayo, y 2,5 μl de DMSO a los pocillos de ensayo como referencia del vehículo. Se preparó solución de cinasa en tampón de reacción a 2 x concentración final de ensayo. Se añadió solución de cinasa (5 μl) a cada pocillo de la placa de ensayo. El sustrato y la solución de ATP se prepararon en tampón de reacción de cinasa a 4 x concentración final de ensayo. La reacción de la cinasa se inició añadiendo la solución mezcla de 2,5 μl de sustrato + ATP a cada pocillo de la placa de ensayo. La placa se mezcla en un agitador de placas; a continuación se cubre y se deja reaccionar durante 2 horas en la oscuridad a 25°C sin agitación. La reacción se detuvo añadiendo 5 μl de solución de interrupción a cada pocillo de ensayo, seguido de la mezcla e incubación a T.A. durante 10 minutos en la oscuridad. Se añadieron 5 μl de mezcla de detección (anticuerpos de detección diluidos en tampón de detección); los contenidos de la placa se mezclaron y se incubaron en la oscuridad durante 1 hora a T.A. La señal se registró en modo TR-FRET (665 nm/615 nm).

Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 3.

45 Tabla 3.

Ejemplo nº	Dominio Cl ₅₀ de cinasa
	+ indica ≤10 μm
	- indica ≥10 μm
23	+
24	+
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+
38	+
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+
44	+
45	+

ES 2 534 226 T3

Ejemplo nº	Dominio Cl ₅₀ de cinasa
	+ indica ≤10 µm
	- indica ≥10 µm
46	+
47	+
48	+
49	+
56	+
50	+
51	+
52	+
57	+
58	+
59	+
53	+
54	+
55	+
60	+
61	+
62	+
63	+
64	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	+

ES 2 534 226 T3

Ejemplo nº	Dominio Cl ₅₀ de cinasa
	+ indica ≤10 µm
	- indica ≥10 µm
70	+
71	+
72	+
73	-
74	+
75	+
76	+
77	+
78	+
79	+
80	+
81	+
82	+
83	+
84	+
85	+
86	+
87	+
88	+
89	+
90	+
91	+
92	-
93	-

Ejemplo nº	Dominio CI ₅₀ de cinasa
	+ indica ≤10 µm
	- indica ≥10 µm
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
102	+
103	+

Ensayos *in vivo*

- 5 Un compuesto seleccionado descrito anteriormente ("compuesto de la invención"), Ejemplo 48, se ha probado en dos modelos de dislipidemia. Este compuesto, pensado para ser un inhibidor específico de PASK, cabía esperar que reprodujera importantes características fenotípicas de la PASK -/-ratón (31) en un modelo alimentario con alto contenido en grasas en el ratón y en un modelo alimentario con alto contenido en fructosa en la rata. Todos los valores indicados a continuación son promedios de los grupos de tratamiento.

Modelo alimentario con alto contenido en grasas en el ratón

- 10 Un modelo típico de hiperlipidemia y resistencia a la insulina humanas es el régimen alimenticio rico en grasas dado al ratón durante varias semanas (31, 33). Además, puesto que se conoce que la síntesis hepática de lípidos se regula por el consumo de alimentos, el ciclo ayuno/realimentación de Horton *et al.* (32) se incorporó en el modelo de régimen alimenticio crónico con alto contenido en grasas. El compuesto se evaluó en este modelo como un agente para restablecer la sensibilidad a la insulina y lípidos en la sangre más bajos. El régimen alimenticio crónico con alto contenido en grasas se alimentó a los ratones para simular un régimen alimenticio occidental típico que es elevado
- 15 en calorías de la ingesta rica en grasas y carbohidratos. Este y modelos similares de obesidad provocada por el régimen alimenticio, insensibilidad a la insulina y los lípidos séricos y colesterol elevados se utilizan como modelos de ratón y rata de la patología humana, incluidas la hiperlipidemia, la diabetes tipo II, la aterosclerosis, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares y la hepatopatía. Estos modelos se han utilizado como excelentes factores pronóstico de eficacia en ensayos clínicos humanos (agonistas para PPAR y FXR).
- 20 El receptor X farnesoide (FXR) es un factor de transcripción activado por ligando y un miembro de la superfamilia de receptores nucleares. Se ha demostrado que este receptor desempeña funciones cruciales en el control de la homeostasis de los ácidos biliares, el metabolismo de las lipoproteínas y la glucosa, la regeneración hepática, el crecimiento bacteriano intestinal y la respuesta a las hepatotoxinas. WAY-362450 es un agonista del FXR y se ha demostrado que reduce los triglicéridos séricos y el colesterol en varios modelos de hiperlipidemia y protege contra
- 25 el desarrollo de la formación de la placa aterosclerótica en los modelos de aterosclerosis de ratón y la inflamación del hígado y fibrosis en un modelo murino de esteatohepatitis no alcohólica (33, 34, 35, 36). Aunque el mecanismo de acción de los agonistas de FXR es claramente distinto del de la inhibición PASK, WAY-362450 se ha utilizado como un compuesto de referencia positiva que produce cambios fisiológicamente beneficiosos en la inhibición de la glucosa y el metabolismo lipídico que se asemeja a la inhibición de PASK. En todos estos ensayos *in vivo*, WAY-
- 30 362450 se ha utilizado como un compuesto de referencia y se referirá como tal.

El diseño del estudio se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4.

Grupo	Artículo de ensayo	Nivel de la dosis (mg/kg)	Concentración de la dosis (mg/ml)
1	Vehículo	0	0
2	Compuesto de la invención	30	3
3	Compuesto de la invención	100	10
4	Referencia	30	3

5

Se adquirieron ratones C57B16 macho en los Laboratorios Jackson y que habían sido alimentados con un régimen alimenticio rico en grasas (60% de kcal de grasas) durante ocho semanas. Los ratones se alimentaron con un régimen alimenticio rico en grasa idéntico (Régimen alimenticio de Investigación 12492 D) a su llegada y durante el estudio. Todos los ratones fueron tratados con el compuesto de la invención a 30 o 100 mg/kg, compuesto de referencia (WAY 362450) a 30 mg/kg o vehículo por sonda oral diariamente durante tres días. El último día, 10 animales de cada grupo comenzaron un ayuno de 24 horas y a continuación se sacrificaron (grupos en ayunas 1a, 2a, 3a, 4a). Alternativamente, 10 animales de cada grupo se sometieron a un ayuno de 24 horas seguido de un período de realimentación de 12 horas con el mismo régimen alimenticio rico en grasas a discreción y a continuación se sacrificaron (grupos de realimentación 1b, 2b, 3b, 4b).

Se controlaron los pesos corporales al principio y al final del protocolo. Después de completar las condiciones del ayuno o ayuno/realimentación, se administró a los ratones Avertin para anestesia por vía intraperitoneal. Se extrajo sangre completa por punción cardíaca y se sacrificó a los ratones por dislocación cervical. Se extrajeron los hígados mediante cirugía, se pesaron y se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido. La sangre se puso en tubos tratados con Li-heparina, se centrifugó para recoger el plasma y se congeló el plasma.

El plasma se analizó mediante análisis colorimétricos típicos para glucosa, insulina, triglicéridos y colesterol. Muestras de hígado congelados se pulverizaron y se extrajeron en KOH etanólico y se analizaron los triglicéridos y el colesterol del hígado.

Después de completar el programa de dosificación y el ciclo ayuno/realimentación, los animales tratados con vehículo pesaron 29,2 g. El tratamiento con el compuesto de la invención a 30 mg/kg o 100 mg/kg redujo el peso corporal en función de la dosis en 2,7% y 5,1%, respectivamente. El compuesto de referencia (WAY-362450) a 30 mg/kg de peso corporal también redujo en un 6,5% en comparación con el vehículo con el grupo de ayuno/realimentación.

Además, los ratones tratados con vehículo que estuvieron en ayunas (sin realimentación) sólo pesaron 27,3 g a la terminación del estudio. El compuesto de la invención también disminuyó el peso corporal solamente en los animales en ayunas el 1,8% y 5,1%, similar a la reducción sensible a la dosis en el peso corporal en los animales en ayunas y realimentados. El compuesto de referencia disminuyó el peso corporal solamente en los animales en ayunas en un 4% en comparación con el grupo en ayunas con vehículo.

Se midieron los pesos del hígado en ratones que fueron tratados con vehículo, el compuesto de la invención o el compuesto de referencia y en ayunas o en ayunas y realimentados. Los ratones tratados con vehículo que ayunaron y fueron realimentados presentaban pesos de hígado terminal promedio de 1,2 g y 0,9 g para ratones en ayunas/realimentados y en ayunas solamente, respectivamente. El compuesto de la invención a 30 y 100 mg/kg dio

lugar a una tendencia de reducciones dependientes de la dosis en el peso del hígado de alrededor de 7-9%. Los efectos del tratamiento con el compuesto de referencia a 30 mg/kg en el peso del hígado fueron idénticos a los del compuesto de la invención a la misma dosis.

- El compuesto de la invención también dio lugar a reducciones relacionadas con la dosis en las concentraciones de glucosa e insulina en plasma en comparación con los ratones tratados con vehículo, tanto en los grupos en ayunas como realimentados. Estos efectos fueron similares o mayores a los producidos por el tratamiento con el compuesto de referencia. Los ratones con vehículo que se sometieron al ciclo completo de ayuno y realimentación presentaban concentraciones de glucosa en el plasma de 104 mg/dl y el compuesto de la invención disminuyó la glucosa hasta en un 21% a la dosis más alta (100 mg/kg). El compuesto de referencia aumentó la glucosa en el plasma en un 7,6%. En los ratones solamente en ayunas, los ratones tratados con vehículo presentaban una concentración de glucosa media en plasma circulante de 116 mg/dl y el compuesto de la invención disminuía la glucosa en un 30% y 43% en función de la dosis. El compuesto de referencia dio lugar a una reducción del 19% en los ratones en ayunas. Las concentraciones de insulina en el plasma se redujeron mediante tratamiento con el compuesto de la invención en función de la dosis (10% y 28% a 30 y 100 mg/kg) en los ratones en ayunas y realimentados en comparación con las referencias del vehículo (2,32 μ UI/ml). La insulina también se redujo en los ratones tratados con el compuesto de referencia que se sometieron al ciclo de ayuno y realimentación en un 22% en comparación con ratones con vehículo. En los ratones solamente en ayunas, las concentraciones finales de insulina en plasma fueron 2,12 μ UI/ml y esta concentración de referencia se redujo hasta en un 26% por el compuesto de la invención (30 y 100 mg/kg) y 39% en el compuesto de referencia (30 mg/kg).
- En el modelo de ratón alimentado con alto contenido en grasas, el compuesto de la invención administrado por vía oral a 30 y 100 mg/kg al día durante tres días dio lugar a una reducción en función de la dosis en el peso corporal en los estados de ayuno y realimentado. Además, el inhibidor de PASK provocó una disminución en función de la concentración en los pesos del hígado en el estado en ayunas con una tendencia similar en el estado alimentado. Estos cambios en los pesos del cuerpo y del hígado fueron similares o equivalentes a los producidos por la exposición al compuesto de referencia. Por otra parte, el tratamiento con el compuesto de la invención produjo disminuciones en función de la dosis en las concentraciones de glucosa e insulina en el plasma. Estos efectos se observaron en los estados de ayuno y realimentado y eran comparables o mayores que los causados por la exposición al compuesto de referencia.

Las reducciones en el peso corporal, peso del hígado, concentraciones de glucosa e insulina en el plasma son indicativas de resensibilización de la insulina y utilidad en la corrección del fenotipo de la diabetes tipo II.

Modelo rico en fructosa de rata con ayuno/realimentación

Otro modelo típico de la hiperlipidemia y resistencia a la insulina humanas es la rata alimentada con un régimen alimenticio de alto contenido en fructosa durante varias semanas (33). Además, puesto que se conoce la síntesis hepática de lípidos está regulada por el consumo de alimentos, el ciclo ayuno/realimentación de Horton *et al.* (32) se incorporó al modelo de régimen alimenticio crónico rico en fructosa. Se evaluó un compuesto descrito anteriormente en este modelo como un agente para restablecer la sensibilidad a la insulina y lípidos en la sangre más bajos.

El diseño del estudio se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5.

Grupo	Artículo de ensayo	Nivel de la dosis (mg/kg)	Concentración de la dosis (mg/ml)
1	Vehículo	0	0
2	Compuesto de la invención	30	3
3	Compuesto de la invención	100	10
4	Referencia	30	3

Se adquirieron ratas Sprague Dawley macho de ocho semanas en Harlan, Inc. Las ratas pesaban 200-225 g a la llegada y se dividieron en grupos como se detalla en la Tabla 2 y se colocaron inmediatamente en un régimen alimenticio de alto contenido en fructosa (60% de kcal de fructosa; régimen alimenticio libre nº D00111301) a discreción durante tres semanas. Durante la última semana de alimentación del régimen alimenticio de alto contenido en fructosa, se administró vehículo a las ratas (5% de solutol, 8% de β -ciclodextrina), compuesto de la invención a 30 mg/kg o 100 mg/kg o el compuesto de referencia a 30 mg/kg por alimentación forzada oral una vez al día durante 7 días. El último día, todos los animales se colocaron en un período de ayuno de 12 horas seguido de un periodo de realimentación de 12 horas en el régimen alimenticio rico en fructosa a discreción.

Los pesos corporales se controlaron durante todo el protocolo. Después de completar las condiciones de ayuno o de ayuno/realimentación, se administró Avertin a las ratas para anestesia por vía intraperitoneal. Se extrajo sangre completa por punción cardíaca y se sacrificaron las ratas por dislocación cervical. Se extrajeron los hígados mediante cirugía, se pesaron y se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido. La sangre se puso en tubos tratados con Li-heparina, se centrifugaron para recoger el plasma y se congeló el plasma.

Se analizó el plasma por análisis colorimétricos típicos de glucosa, insulina, triglicéridos y colesterol.

Como se aprecia en la Figura 1, se produjo un aumento significativo en el peso corporal del grupo tratado con el compuesto de referencia en comparación con el grupo de referencia del vehículo en el transcurso del período de 7 días de tratamiento con fármacos. Las ratas tratadas con el compuesto de la invención a 30 mg/kg presentaban un modesto aumento en el peso corporal en relación con el grupo del vehículo. Los animales tratados con el compuesto de la invención a 100 mg/kg presentaban una disminución modesta en el peso corporal en relación con el grupo de vehículo.

Se midieron los pesos del hígado de las ratas con régimen alimenticio rico en fructosa tratadas con el compuesto de la invención y el compuesto de referencia. Había un pequeño aumento de aproximadamente 2 g en el peso del hígado en las ratas tratadas con el compuesto de referencia y sólo una ligera tendencia de una reducción relacionada con la dosis en los pesos del hígado en las ratas tratadas con el compuesto de la invención. La reducción máxima en el peso del hígado observada a la dosis de 100 mg/kg del compuesto de la invención en el modelo rico en fructosa de rata fue de aproximadamente 4%. Por otro lado, el compuesto de referencia aumentó los pesos del hígado en estos animales en aproximadamente 15%.

El compuesto de la invención también dio lugar a reducciones relacionadas con la dosis en las concentraciones de glucosa e insulina en el plasma en comparación con las ratas tratadas con vehículo. Estos efectos fueron similares o mayores a los producidos por el tratamiento con el compuesto de referencia. Las ratas tratadas con vehículo en el régimen alimenticio de alto contenido en fructosa presentaban concentraciones de glucosa e insulina medias en el plasma de 205 mg/dl y 42,1 μ UI/ml después del ciclo de ayuno y realimentación. Las ratas expuestas al compuesto de la invención durante 7 días presentaban una disminución en la glucosa en el plasma de 21,5% y 26,3% en los grupos tratados con 30 y 100 mg/kg, respectivamente, en comparación con el vehículo. El compuesto de referencia no alteró las concentraciones de glucosa en el plasma. Las concentraciones de insulina se redujeron en un 15,4% y el 31,4% por la exposición del compuesto de la invención, mientras que las concentraciones de insulina en ratas con el compuesto de referencia se redujeron un 63,2%.

El tratamiento con compuesto de la invención dio lugar a una clara reducción en función de la dosis en los triglicéridos del plasma y una ligera tendencia a reducir el colesterol en el plasma en comparación con las ratas de referencia con vehículo. Las concentraciones de triglicéridos y colesterol en las ratas con vehículo alimentadas con el régimen alimenticio rico en fructosa en ayunas y realimentadas fueron 387 mg/dl y 69 mg/dl, respectivamente. El compuesto de la invención dio lugar a una reducción del 25,1% en triglicéridos en el grupo de 30 mg/kg y una reducción del 54,3% en el grupo de 100 mg/kg. El compuesto de referencia también disminuyó los triglicéridos en el plasma en un 68% en comparación con las ratas con vehículo. Las concentraciones de colesterol se redujeron el 5,7 y 10% en las ratas tratadas con el compuesto de la invención con 30 y 100 mg/kg de tratamiento. Sin embargo, el compuesto de referencia aumentó el colesterol en el plasma en un 17% con el tratamiento de 30 mg/kg.

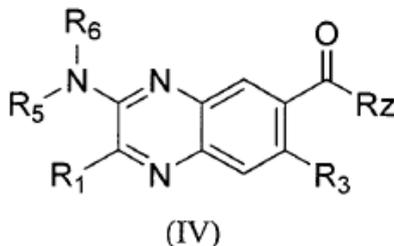
El compuesto de la invención administrado por vía oral a 30 y 100 mg/kg al día durante siete días dio lugar a una reducción relacionada con la dosis en el peso corporal en las ratas alimentadas con un régimen alimenticio rico en fructosa con ayuno/realimentación. Además, el inhibidor de PASK provocó una ligera tendencia a una disminución en función de la concentración en los pesos del hígado en las ratas. El tratamiento con el compuesto de referencia dio lugar a un aumento del peso corporal y el peso del hígado en este modelo. El tratamiento con el compuesto de la invención produjo disminuciones en función de la dosis en las concentraciones de glucosa e insulina en el plasma. El compuesto de la invención redujo en gran medida las concentraciones de triglicéridos en el plasma y redujo ligeramente las concentraciones de colesterol en el plasma en función de la dosis en ratas alimentadas con alto contenido en fructosa. Todos estos efectos metabólicos del compuesto de la invención eran comparables o superiores a los producidos por la exposición al compuesto de referencia. Las reducciones en el peso corporal, peso del hígado, las concentraciones de glucosa e insulina en el plasma son indicativas de la resensibilización de la

insulina y la utilidad en la corrección del fenotipo de la diabetes tipo II. Las disminuciones relacionadas con la dosis en los triglicéridos y colesterol en el plasma sugieren un perfil antihiperlipidémico.

De la descripción anterior, un experto en la técnica puede determinar fácilmente las características esenciales de esta invención y, sin apartarse del espíritu y alcance de la misma, puede realizar diversos cambios y modificaciones
5 de la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula estructural IV:



o una de sus sales o ésteres, en donde:

5 Rz se selecciona de entre OH, NR₈, R₉, NR₈OR₉;

R₁ se selecciona de entre arilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicilo, heteroarilo, heterarilalquilo, CN, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, NHSO₂R₁₂, NHSO₂NHR₁₂, NHCOR₁₂, NHCONHR₁₂, CONHR₁₂, CONR_{12a}R_{12b}, hidroxilo, SO₂R₁₂, SO₂NHR₁₂, CF₃ y OCF₃;

10 R₃ se selecciona de entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₅ y alcoxi C₁-C₅, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₇, heterocicloalquilo C₁-C₇, alqueno C₁-C₆, alquino C₁-C₆, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo, o tomados en conjunto, R₅ y R₆ pueden formar un heterocicloalquilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

15 R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

R₁₂, R_{12a} y R_{12b} se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, aralquilo, CF₃ y heteroaralquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

2. El compuesto tal como se refiere en la reivindicación 1 en donde

20 R₁ es fenilo y tiene uno o más sustituyentes seleccionados de entre hidrógeno, halo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicilo, heteroarilo, heterarilalquilo, CN, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, NHSO₂R₁₂, NHSO₂NHR₁₂, NHCOR₁₂, NHCONHR₁₂, CONHR₁₂, CONR_{12a}R_{12b}, hidroxilo y OCF₃; y

25 R₁₂, R_{12a} y R_{12b} se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

3. El compuesto tal como se refiere en la reivindicación 1 en donde R₅ y R₆ son independientemente alquilo C₁-C₆.

4. El compuesto tal como se refiere en la reivindicación 1 en donde R₃ es hidrógeno.

5. El compuesto tal como se refiere en la reivindicación 4 en donde R₅ y R₆ son independientemente alquilo C₁-C₆.

30 6. Un compuesto tal como se refiere en la reivindicación 1 para su utilización en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o afección que mejora por la inhibición de PASK.

7. Un compuesto tal como se refiere en la reivindicación 1 para su utilización en un método de tratamiento de una enfermedad que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto como los descritos anteriormente a un paciente en necesidad del mismo.

35 8. El compuesto para su utilización tal como se refiere en la reivindicación 7, en donde dicha enfermedad se selecciona de entre cáncer y una enfermedad metabólica.

9. El compuesto tal como se refiere en la reivindicación 1, en donde el compuesto es ácido 2-(4-fluorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)quinoxalina-6-carboxílico.