

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 330**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
A61K 31/517	(2006.01) A61P 31/00	(2006.01)
A61P 1/04	(2006.01) A61P 31/04	(2006.01)
A61P 11/06	(2006.01) A61P 31/10	(2006.01)
A61P 17/04	(2006.01) A61P 31/12	(2006.01)
A61P 19/02	(2006.01)	
A61P 21/02	(2006.01)	
A61P 25/00	(2006.01)	
A61P 25/24	(2006.01)	
A61P 25/28	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2011 E 11780573 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016 EP 2570411**

54 Título: **Compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno que tiene un efecto inhibitorio en la producción de quinurenina**

30 Prioridad:

10.05.2010 JP 2010108766

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

05.10.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FUKUDA, YUICHI;
KANAI, TOSHIMI;
NAKASATO, YOSHISUKE y
KIMPARA, KEISUKE**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 585 330 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

Compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno que tiene un efecto inhibitorio en la producción de quinurenina

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno que tiene un efecto inhibitorio en la producción de quinurenina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un inhibidor de la producción de quinurenina que comprende uno o más de dicho compuesto o sal del mismo como un ingrediente activo, y similares.

10

Antecedentes de la invención

Las células cancerígenas expresan de forma excesiva antígenos asociados a tumores. El sistema inmune hospedador se considera que responde a los antígenos asociados al tumor y ejerce inmunidad celular para eliminar el tumor. Sin embargo, existen diversos tipos de mecanismos de escape inmunes en el microambiente del tumor o a través del cuerpo, y cuando el hospedador falla eliminando el tumor, el tumor crece.

Recientemente se ha informado que la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), que es una enzima que metaboliza triptófano, inhibe la proliferación de los linfocitos T y de los linfocitos citolíticos naturales (del inglés, NK) y activa linfocitos T reguladores, provocando de esta manera la depresión del sistema inmune hospedador. La expresión de la IDO se aumenta en tejidos tumorales y se induce por estimulación del INF- γ en células cancerígenas y células dendríticas (por ejemplo, J. Clin. Invest. Vol. 117, n.º 5, pp. 1147-1154 (2007)). En un cuerpo humano, el 90 % de un aminoácido esencial, triptófano, se metaboliza en quinurenina y posteriormente en 3OH-quinurenina, ácido quinolínico y similares en la ruta de quinurenina, la etapa inicial de la cual implica IDO. La activación de la IDO disminuye la concentración de triptófano y aumenta la concentración de quinurenina de forma local o sistémica, y los metabolitos de triptófano incluyendo quinurenina inducen la muerte de los linfocitos T y de los linfocitos CN (por ejemplo, J. Exp. Med., vol. 196, n.º 4, pp. 447-457 (2002)). El metabolismo del triptófano también induce la conversión de los linfocitos T CD4⁺CD25⁻ en linfocitos T reguladores (por ejemplo, Blood, vol. 109, n.º 7, pp. 2871-2877 (2007)). En el sobrenadante del cultivo de células dendríticas en las que la expresión de IDO se induce por INF- γ , la concentración de triptófano se disminuye y la concentración de quinurenina se aumenta. Cuando los linfocitos T se co-cultivan con tales células dendríticas, la proliferación de los linfocitos T se suprime en comparación con el co-cultivo con células dendríticas sin estimular (por ejemplo, J. Exp. Med., vol. 196, n.º 4, pp. 447-457 (2002)).

A partir de lo anterior, en el medio tumoral con una expresión aumentada de IDO, una concentración aumentada de quinurenina inducida por el metabolismo del triptófano suprime las células efectoras antitumorales, que se considera que es uno de los mecanismos de escape inmune en los tumores (por ejemplo, J. Clin. Invest., vol. 117, n.º 5, pp. 1147-1154 (2007)).

Se ha informado de una expresión aumentada de IDO en los tejidos tumorales de cáncer colorrectal y cáncer de próstata (por ejemplo, Clin. Cancer Res., vol. 12, n.º 4, pp. 1144-1151 (2006); y Eur. J. Cancer, vol. 44, n.º 15, pp. 2266-2275 (2008)). En las células de leucemia mieloide aguda, la IDO se expresa constantemente (por ejemplo, Leukemia, vol. 21, pp. 353-355 (2007)). También se ha informado que cuando los pacientes con cáncer de endometrio, melanoma o cáncer de ovario tienen una expresión aumentada de IDO, los pacientes tendrán un mal pronóstico (por ejemplo, Br. J. Cancer, vol. 95, n.º 11, pp. 1555-1561 (2006); J. Clin. Invest., vol. 114, n.º 2, pp. 280-290 (2004); y Clin. Cancer Res., vol. 11, n.º 16, pp. 6030-6039 (2005)). En el linfoma de leucemia de linfocitos T adultos y leucemia mieloide aguda, la relación quinurenina/triptófano en la sangre se aumenta (por ejemplo, Leuk. Res., vol. 33, n.º 1, pp. 39-45 (2009); y Leuk. Res., vol. 33, n.º 3, pp. 490-494 (2009)). También se ha informado que los pacientes de melanoma con una relación quinurenina/triptófano aumentada en la sangre tendrán un mal pronóstico (por ejemplo, Dermatology, vol. 214, n.º 1, pp. 8-14 (2007)). Como se describe anteriormente, IDO y/o quinurenina se consideran estar implicadas en diversos tipos de cánceres sólidos y de cánceres hematológicos.

Un derivado de triptófano, 1-metiltriptófano (1-MT), antagoniza triptófano, inhibiendo de esta manera la producción de quinurenina (por ejemplo, Cancer Res., vol. 67, n.º 2, pp. 792-800 (2007)). El 1-MT cancela la supresión de la proliferación de linfocitos T en presencia de las células cancerígenas que expresan IDO o de las células dendríticas que expresan IDO por ejemplo, Cancer Res., vol. 67, n.º 2, pp. 792-800 (2007)). Además, el 1-MT induce el rechazo restringido al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en ratonas embarazadas (por ejemplo, Nat. Immunol., vol. 2, n.º 1, pp. 64-68 (2001)). Estos resultados sugieren que la inhibición de IDO suprime la producción de quinurenina e induce inmunidad.

El 1-MT muestra un efecto antitumoral en ratones que llevan tumores con células de melanoma de ratón. Este efecto desaparece en ratones inmunodeficientes (por ejemplo, Cancer Res., vol. 67, n.º 2, pp. 792-800 (2007)). Estos resultados sugieren que el efecto antitumoral del 1-MT se basa en la inmunoestimulación por el efecto inhibitorio mediado por la inhibición de IDO en la producción de quinurenina.

Además, los compuestos que muestran un efecto inhibitorio en la producción de quinurenina y/o IDO se sabe que muestran un efecto inmunoestimulante (por ejemplo, vol. 2, pp. 64-68 (2001)).

Se ha informado que la expresión deIDO en PBMC se correlaciona con la carga vírica en pacientes VIH positivos (por ejemplo, Blood, vol. 109, pp. 3351-3359 (2007)). También se ha informado que los pacientes de hepatitis C crónica tienen un nivel aumentado de ARNm deIDO en el hígado y una relación quinurenina/triptófano en suero aumentada (por ejemplo, Virol., vol. 81, n.º 7, pp. 3662-3666 (2007)).

Además, se sabe que los compuestos que muestran un efecto inhibitorio en la producción de quinurenina y/o en laIDO son útiles como un agente antitumoral, un agente anti-SIDA, un agente anti-enfermedad de Alzheimer, un antidepresivo y similares (por ejemplo, J Clin Invest., vol. 117, pp. 1147-1154 (2007); J Virol., vol. 81, pp. 11593-11603 (2007); Neuropathol Appl Neurobiol., vol. 31, pp. 395-404 (2005); Neurosci Lett., vol. 187, pp. 9-12 (1995); y Neuropsychopharmacology, vol. 33, pp. 2341-2351 (2008)).

Como se describe anteriormente, los inhibidores deIDO y/o los inhibidores de la producción de quinurenina se considera que son agentes preventivos o terapéuticos prometedores para enfermedades que implican la producción de quinurenina, tales como cánceres, SIDA, demencia por SIDA, enfermedad de Alzheimer, depresión, infecciones y enfermedades inmunes.

Se conocen los derivados pirazina que tienen un efecto antagonista en el endotelio (véase la Bibliografía de Patente 1 y la Bibliografía distinta de patente 1).

Los compuestos conocidos como un agente terapéutico para enfermedades en las cuales están implicadas las quimiocinas son los derivados de N-pirazinil-2-tiofensulfonamida (véase la Bibliografía de Patente 2), los derivados de N-pirazinilbencensulfonamida (véase la Bibliografía de Patente 3), los derivados de N-(2-quinioxanil)bencensulfonamida (véase la Bibliografía de Patente 4) y similares. Los compuestos conocidos como un antagonista del receptor de quimiocinas son los derivados de N-pirazinilbencensulfonamida, los derivados de N-(2-quinoxalinil)bencensulfonamida (véase la Bibliografía de Patente 5 y 6), los derivados de piridopirazin-2-on-3-ilmetsulfonamida (véase la Bibliografía de Patente 7) y similares. Los compuestos conocidos como un modulador funcional del timo y de la quimiocina regulada por la activación (TARC: CC ligando de quimiocina 17 (CCL17)) y/o de quimiocina derivada de macrófago (MDC: CC ligando de quimiocina 22 (CCL22)) son derivados de N-pirazinilbencensulfonamida, derivados de N-(2-piridopirazinil)bencensulfonamida (véase la Bibliografía de Patente 8) y similares.

Los compuestos conocidos por tener una actividad inhibitoria en la fosfatidilinositol-3-quinasa (véase las Bibliografías de Patente 9 y 10) y similares.

También se conoce un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno que tiene un efecto inhibitorio en la producción de quinurenina (véase la Bibliografía de Patente 11).

Los inhibidores de la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) se proporcionan como composiciones farmacéuticas que contienen tales inhibidores en la Bibliografía de Patente 12. Adicionalmente, se proporciona el uso de tales inhibidores y composiciones para tratar una afección en un sujeto mamífero caracterizado por la patología de la ruta metabólica de triptófano mediada porIDO.

Técnica anterior

Bibliografía de Patente

Bibliografía de Patente 1: JP 9-510987 T
 Bibliografía de Patente 2: WO 03/051870
 Bibliografía de Patente 3: WO 03/059893
 Bibliografía de Patente 4: WO 05/021513
 Bibliografía de Patente 5: WO 04/007472
 Bibliografía de Patente 6: WO 05/023771
 Bibliografía de Patente 7: WO 97/032858
 Bibliografía de Patente 8: JP 2006-137723 A
 Bibliografía de Patente 9: WO 07/044729
 Bibliografía de Patente 10: WO 07/023186
 Bibliografía de Patente 11: WO 2010/053182
 Bibliografía de Patente 12: WO 2006/005185

Bibliografía distinta de patente

Bibliografía distinta de Patente 1: Journal of Medicinal Chemistry, 1997, vol. 40, p. 996

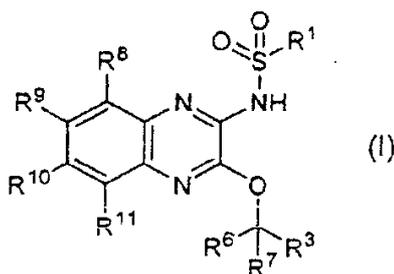
Sumario de la invención**Problemas a resolverse por la invención**

5 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno que tiene un efecto inhibitorio en la producción de quinurenina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un inhibidor de la producción de quinurenina que comprende uno o más de dicho compuesto o una sal del mismo como un ingrediente activo; y similares.

Medios para resolver los problemas

La presente invención se refiere a los siguientes (1) a (8).

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



(en la que

20 R^6 representa un átomo de hidrógeno, R^7 representa alquilo inferior sustituido con flúor,

R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} representa cada uno un átomo de hidrógeno,

25 R^1 representa alquilo inferior que puede sustituirse con cicloalquilo y

R^3 representa piridin-3-ilo sustituido

con un grupo heterocíclico, en el que el grupo heterocíclico puede sustituirse con alquilo inferior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que alquilo inferior y el resto alquilo inferior del alquilo inferior sustituido con flúor es un alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 10 átomos de carbono.

(2) El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en el que R^7 representa trifluorometilo.

35 (3) El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con (1) o (2), en el que el compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

40 N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida, N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)butan-1-sulfonamida, N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida, N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(oxazol-5-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida, and N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida.

45 (4) Una composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente activo, el compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en cualquiera de (1) a (3).

(5) El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones (1) a (3) para usar inhibiendo la producción de quinurenina.

50 (6) El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones (1) a (3) para usar previniendo o tratando una enfermedad que implica la producción de quinurenina.

55 (7) Uso del compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en cualquiera de las reivindicaciones (1) a (3) para la fabricación de un inhibidor de la producción de quinurenina.

(8) Uso del compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en cualquiera de las reivindicaciones (1) a (3) para la fabricación de un agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad que implica la producción de quinurenina.

5 Efectos de la invención

La presente invención proporciona un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno que tiene un efecto inhibitorio en la producción de quinurenina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un inhibidor de la producción de quinurenina que comprende uno o más de dicho compuesto o sal del mismo como un ingrediente activo; y similares.

10 Modo para llevar a cabo la invención

En lo sucesivo en el presente documento, el compuesto representado por la anterior fórmula (I) se denomina Compuesto (I). Lo mismo se aplica a los otros compuestos que tienen diferentes números de fórmula.

15 Las definiciones de los grupos respectivos en la fórmula (I) son como sigue.

(i) El alquilo inferior y los restos de alquilo inferior del alquilo inferior sustituido con flúor

son un alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos más específicos de los mismos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares.

(ii) Los ejemplos del cicloalquilo incluyen cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos más específicos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, noradamantilo, adamantilo, biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[2,2,2]octilo, biciclo[3,3,0]octilo, biciclo[3,3,1]nonilo y similares.

(iv) Los ejemplos del grupo heterocíclico incluyen un grupo heterocíclico aromático, un grupo heterocíclico alifático y similares.

Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; un grupo heterocíclico aromático en el que anillos de 3 a 8 miembros se fusionan y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; un grupo heterocíclico aromático tricíclico en el que anillos de 3 a 8 miembros se fusionan y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; y similares. Los ejemplos más específicos de los mismos incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridilo-1-óxido, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, oxazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, pirrolopiridilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridilo, imidazopirimidinilo, triazolopiridilo, triazolopirimidinilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y similares. Entre estos, los preferidos como los grupos heterocíclicos aromáticos bicíclicos son benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, oxazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, pirrolopiridilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridilo, imidazopirimidinilo, triazolopiridilo, triazolopirimidinilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y similares.

Los ejemplos del grupo heterocíclico alifático incluyen un grupo heterocíclico alifático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; un grupo heterocíclico alifático fusionado bicíclico o tricíclico en el que anillos de 3 a 8 miembros se fusionan y que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; y similares. Los ejemplos más específicos de los mismos incluyen aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidino, piperidinilo, quinuclidinilo, azepanilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridilo, 1,2-dihidropiridilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirazolinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydro-2H-piranilo, 5,6-dihidro-2H-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, tetrahydro-2H-tiopiranilo, tetrahydro-2H-tiopiranilo-1,1-dióxido, tetrahydro-2H-tiopiranilo-1-óxido, oxazolidinilo, morfolino, morfolinilo, tioaxazolidinilo, tiomorfolinilo, 2H-oxazolilo, 2H-tioxazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidrobenzofuranilo, benzimidazolidinilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotioxazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, cromanilo, tiocromanilo, tetrahydroquinoxalinilo, tetrahydroquinazolinilo y similares.

(x) El número de los sustituyentes del alquilo inferior sustituido con flúor o cicloalquilo es de 1 al número más alto posible de sustitución, preferentemente 1 a 3.

(xi) El número de sustituyentes del piridin-3-ilo sustituido es 1 a 3, en el que el sustituyente es (xi-n) un grupo heterocíclico, en el que el grupo heterocíclico puede estar sustituido con alquilo inferior.

El número de los sustituyentes del grupo heterocíclico, que puede sustituirse con alquilo inferior, es 1 a 3.

(xii) Los ejemplos del alquilo inferior sustituido con flúor incluyen alquilo inferior sustituido con un átomo o átomos de flúor, el número de los cuales es de 1 al número más alto posible de sustitución, y similares. Los ejemplos más específicos del mismo incluyen trifluorometilo, (1-fluoro-1-metil)etilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo y similares.

Los ejemplos de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) incluyen sales de adición ácida, sales metálicas, sales de amonio, sales de adición de amina orgánica, sales de adición de aminoácidos farmacéuticamente aceptables y similares. Los ejemplos de las sales de adición ácidas incluyen sales tales como clorhidratos, sulfatos y fosfatos; sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, trifluoroacetatos, maleatos, fumaratos, tartratos, citratos y lactatos; y similares. Los ejemplos de las sales metálicas incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de magnesio y sales de calcio; sales de aluminio; sales de cinc; y similares. Los ejemplos de las sales de amonio incluyen sales de amonio, tetrametilamonio y similares. Los ejemplos de las sales de adición de amina orgánica incluyen sales de adición de morfolina, piperidina y similares. Los ejemplos de las sales de adición de aminoácidos incluyen sales de lisina, glicina, fenilalanina, ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

Cuando uno o más del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo usados en la presente invención se (1) añaden a células y similares en un sistema *in vitro* o (2) se administran a un cuerpo vivo tal como mamíferos, la producción de quinurenina se inhibe en un sistema *in vitro* o en un cuerpo vivo, en comparación con el caso donde el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo no se administra. Esto es, el Compuesto (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tienen un efecto inhibitorio en la producción de quinurenina y en consecuencia tienen un efecto inhibitorio en el aumento del nivel de quinurenina. El Compuesto (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tienen un efecto inhibitorio excelente en la producción de quinurenina y por lo tanto son útiles para, por ejemplo, la prevención o el tratamiento de una enfermedad en la que está implicada IDO y/o quinurenina. El Compuesto (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo son especialmente adecuados como un ingrediente activo de un agente preventivo o terapéutico para una enfermedad que implica la producción de quinurenina, por ejemplo, una enfermedad en la que el nivel local o sistémico de quinurenina se aumenta, y también como un ingrediente activo de un inhibidor de la producción de quinurenina. En particular, el Compuesto (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo son adecuados como un ingrediente activo de un agente preventivo o terapéutico para enfermedades tales como cánceres (tumores), enfermedades inmunes, enfermedades neurodegenerativas e infecciones.

"Tratamiento" se refiere a aliviar o curar una afección o una enfermedad y/o su síntoma acompañante, y a aliviar el mismo. "Prevención" se refiere a retrasar o prevenir el desarrollo de una afección o una enfermedad y su síntoma acompañante, o reducir el riesgo del sujeto de desarrollar una afección o una enfermedad.

Los ejemplos de la enfermedad que implica la producción de IDO y/o quinurenina incluyen cánceres (tumores), enfermedades inmunes, enfermedades neurodegenerativas, infecciones y similares.

Los ejemplos de los cánceres (tumores) incluyen tumor hematopoyético, mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer cervical, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer hepático, cáncer del tracto biliar, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, osteosarcoma, melanoma, tumor cerebral y similares. En particular, el Compuesto (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo son adecuados para la prevención o el tratamiento de cáncer gástrico, cáncer de mama y similares.

Los ejemplos de las enfermedades inmunes incluyen síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), asma bronquial, alergia al polen, rinitis alérgica, dermatitis atópica, artritis reumatoide, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de injerto frente a hospedador y similares.

Los ejemplos de las enfermedades neurodegenerativas incluyen demencia por SIDA, enfermedad de Alzheimer, depresión y similares.

Los ejemplos de las infecciones incluyen infección vírica, infección bacteriana, infección fúngica, infección por clamidias, infección por *Rickettsia* y similares.

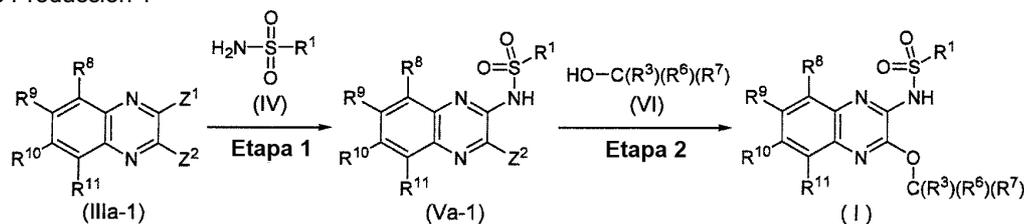
El anterior Compuesto (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo son especialmente adecuados como un ingrediente activo para un agente preventivo o terapéutico para cánceres (tumores) y similares.

En lo sucesivo en el presente documento, se describirán los métodos de producción del Compuesto (I).

En los métodos de producción descritos a continuación, en los casos donde un grupo definido cambia bajo las condiciones o los métodos de implementación o no es adecuado para llevar a cabo los métodos de producción, puede usarse un método comúnmente usado en la química orgánica de síntesis para introducir y retirar un grupo protector (por ejemplo, el método descrito en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons Inc. (1999) y similares pueden usarse para producir un compuesto deseado. El orden de las etapas de reacción, tales como la introducción de un sustituyente, puede cambiarse según sea necesario.

El Compuesto (I) puede producirse, por ejemplo, de acuerdo con los siguientes Métodos de Producción 1 a 5.

Método de Producción 1



(En la fórmula, R¹, R³, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ tienen, respectivamente, los mismos significados como se define anteriormente, y Z¹ y Z² pueden ser el mismo o diferentes y cada uno representa un grupo saliente, tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, metansulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi y trifluorometansulfoniloxi).

Etapa 1

El compuesto (Va-1) puede producirse haciendo reaccionar el Compuesto (IIIa-1) con 1 a 10 equivalentes, preferentemente 1 equivalente, de Compuesto (IV) en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte a la reacción en presencia de 1 a 100 equivalentes, preferentemente 1 a 5 equivalentes, de una base adecuada a una temperatura entre -10 °C y 200 °C, preferentemente entre 30 °C y 180 °C, durante 5 minutos a 72 horas.

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

Los ejemplos de la base adecuada incluyen hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro sódico e hidruro potásico; alcóxidos metálicos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico y terc-butóxido potásico; bases organometálicas, tales como n-butilitio, sec-butilitio y terc-butilitio; amidas metálicas, tales como diisopropilamida de litio (LDA) y hexametildisilazano de litio (LiHMDS); sales de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico y carbonato potásico; bases orgánicas, tales como piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) y N-metilmorfolina; bases sólidas, tales como AMBERLYST A-21 (Rohm and Haas Company), AG1-X8 (Bio-Rad Laboratories, Inc.), polivinilpiridina y poliestireno de morfolinometilo; y similares. Entre estos, se prefieren los hidruros de metales alcalinos, las sales de metales alcalinos y similares. Los más preferidos son hidruro sódico, carbonato potásico y similares.

El Compuesto (IIIa-1) puede obtenerse, por ejemplo, como un producto comercial, o de acuerdo con métodos conocidos (por ejemplo, el método descrito en el documento WO 2003/059893, Journal of Medicinal Chemistry, vol. 24, pp. 93-101 (1981), y similares).

El Compuesto (IV) puede obtenerse, por ejemplo, como un producto comercial.

Etapa 2

El Compuesto (I) puede producirse haciendo reaccionar el Compuesto (Va-1) con 1 a 20 equivalentes, preferentemente 1 a 4 equivalentes, de Compuesto (VI) en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte a la reacción en presencia de 1 a 100 equivalentes, preferentemente 1 a 10 equivalentes, de una base adecuada a una temperatura entre -20 °C y 200 °C, preferentemente entre temperatura ambiente y 80 °C, durante 5 minutos a 72 horas.

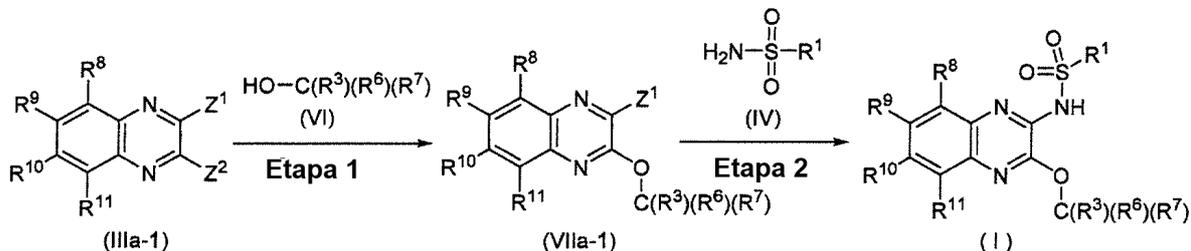
Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, DMF, DMA, NMP, piridina, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetonitrilo y similares. Estos disolventes pueden usarse solos o como una mezcla de los mismos. Entre estos, se prefiere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

Los ejemplos de la base adecuada incluyen hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro sódico e hidruro potásico; alcóxidos metálicos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico y terc-butóxido potásico; bases organometálicas, tales como n-butilitio, sec-butilitio y terc-butilitio; amidas metálicas, tales como LDA y LiHMDS; sales de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico y carbonato potásico; bases orgánicas, tales como piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, DBN, DMAP y N-metilmorfolina; bases sólidas, tales como AMBERLYST A-21 (Rohm and Haas Company), AG1-X8 (Bio-Rad Laboratories, Inc.), polivinilpiridina y poliestireno de morfolinometilo; y similares. Entre estos, se prefieren los hidruros de metales alcalinos, los alcóxidos metálicos y similares. Los más preferidos son hidruro sódico, terc-butóxido potásico y similares.

El Compuesto (VI) puede obtenerse de acuerdo con métodos conocidos (Por ejemplo, Journal of the American Chemical Society, vol. 111, p. 393 (1989), y similares) o como un producto comercial.

Método de Producción 2

5



(En la fórmula, R¹, R³, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, Z¹ y Z² tienen, respectivamente, los mismos significados como se define anteriormente)

10

Etapa 1

El compuesto (VIIa-1) puede producirse a partir del Compuesto (IIIa-1) de la misma manera que en la Etapa 2 del Método de Producción 1.

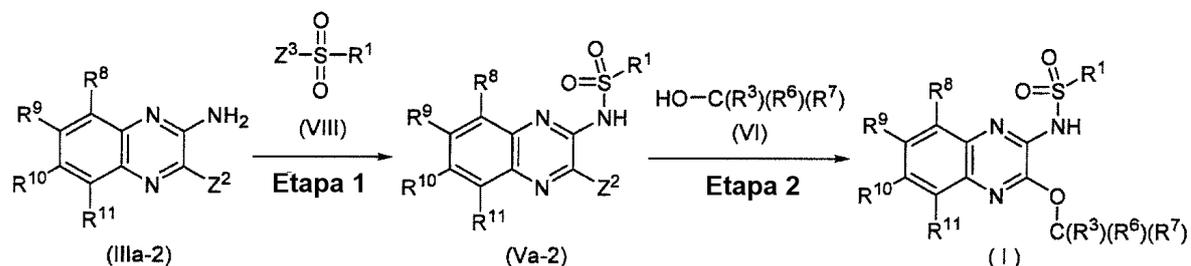
15

Etapa 2

El Compuesto (I) puede producirse a partir del Compuesto (VIIa-1) de la misma manera que en la Etapa 1 del Método de Producción 1.

20

Método de Producción 3



25

(En la fórmula, R¹, R³, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y Z² tienen, respectivamente, los mismos significados como se define anteriormente y Z³ representa un grupo saliente, tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, metansulfonilo, p-toluensulfonilo y trifluorometansulfonilo).

30

Etapa 1

El compuesto (Va-2) puede producirse haciendo reaccionar el Compuesto (IIIa-2) con 1 a 10 equivalentes, preferentemente 1 equivalente, del Compuesto (VIII) en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte a la reacción en presencia de 1 a 100 equivalentes, preferentemente 1 a 5 equivalentes, de una base adecuada a una temperatura entre -10 °C y 200 °C, preferentemente entre 30 °C y 180 °C, durante 5 minutos a 72 horas.

35

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

40

Los ejemplos de la base adecuada incluyen hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro sódico e hidruro potásico; alcóxidos metálicos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico y terc-butóxido potásico; bases organometálicas, tales como n-butilitio, sec-butilitio y terc-butilitio; amidas metálicas, tales como LDA y LiHMDS; sales de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico y carbonato potásico; bases orgánicas, tales como piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, DBN, DMAP y N-metilmorfolina; bases sólidas, tales como AMBERLYST A-21 (Rohm and Haas Company), AG1-X8 (Bio-Rad Laboratories, Inc.), polivinilpiridina y poliestireno de morfolinometilo; y similares. Entre estos, se prefieren los hidruros de metales alcalinos. El más preferido es hidruro sódico, o similares.

45

El Compuesto (IIIa-2) puede obtenerse, por ejemplo, como un producto comercial o de acuerdo con métodos conocidos (por ejemplo, el método descrito en el documento US 3898216, en el documento WO 2010124826 o similares).

5 El compuesto (VIII) puede obtenerse, por ejemplo, como un producto comercial.

Etapa 2

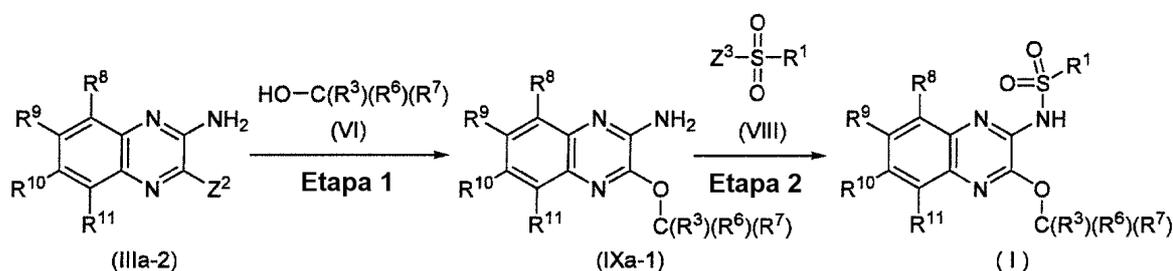
10 El Compuesto (I) puede producirse haciendo reaccionar el Compuesto (Va-2) con 1 a 20 equivalentes, preferentemente 1 a 4 equivalentes, del Compuesto (VI) en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte a la reacción en presencia de 1 a 100 equivalentes, preferentemente 1 a 10 equivalentes, de una base adecuada a una temperatura entre -20 °C y 200 °C, preferentemente entre temperatura ambiente y 80 °C, durante 5 minutos a 72 horas.

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

20 Los ejemplos de la base adecuada incluyen hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro sódico e hidruro potásico; alcóxidos metálicos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico y terc-butóxido potásico; bases organometálicas, tales como n-butillitio, sec-butillitio y terc-butillitio; amidas metálicas, tales como LDA y LiHMDS; sales de metales alcalinos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, carbonato sódico y carbonato potásico; bases orgánicas, tales como piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, DBN, DMAP y N-metilmorfolina; bases sólidas, tales como AMBERLYST A-21 (Rohm and Haas Company), AG1-X8 (Bio-Rad Laboratories, Inc.), polivinilpiridina y poliestireno de morfolinometilo; y similares. Entre estos, se prefieren los hidruros de metales alcalinos, los alcóxidos metálicos y similares. Los más preferidos son hidruro sódico, terc-butóxido potásico y similares.

Método de Producción 4

30



(En la fórmula, R¹, R³, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, Z² y Z³ tienen, respectivamente, los mismos significados como se define anteriormente).

35

Etapa 1

El compuesto (IXa-1) puede producirse a partir del Compuesto (IIIa-2) de la misma manera que en la Etapa 2 del Método de Producción 3.

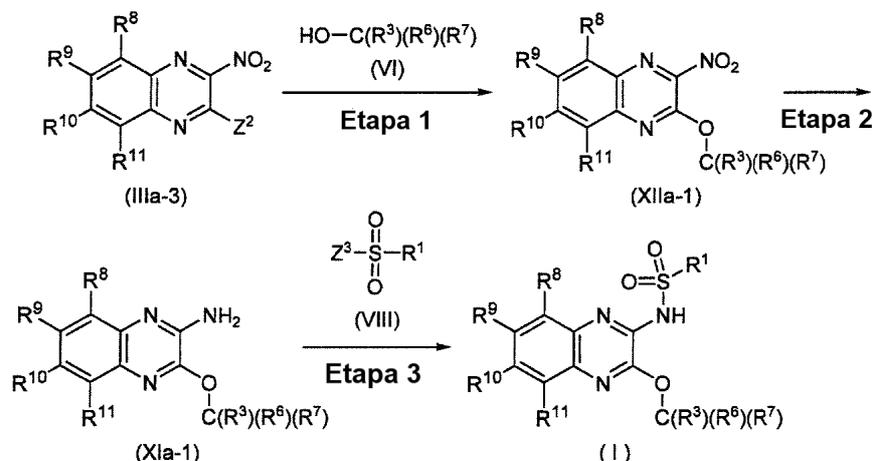
40

Etapa 2

El Compuesto (I) puede producirse a partir del Compuesto (IXa-1) de la misma manera que en la Etapa 1 del Método de Producción 3.

45

Método de Producción 5



5 (En la fórmula, R¹, R³, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, Z² y Z³ tienen, respectivamente, los mismos significados como se define anteriormente).

Etapa 1

10 El compuesto (XIIa-1) puede producirse a partir del Compuesto (IIIa-3) de la misma manera que en la Etapa 2 del Método de Producción 3.

Etapa 2

15 El Compuesto (XIa-1) puede producirse tratando el Compuesto (XIIa-1) con un 10 a un 100 % en peso de un agente reductor en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte a la reacción a una temperatura entre -20 °C y 200 °C, preferentemente entre temperatura ambiente y 80 °C, durante 5 minutos a 72 horas.

20 Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen agua, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometansulfónico, metanol, etanol, propanol, THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, DMF, DMA, NMP, piridina y similares. Estos disolventes pueden usarse solos o como una mezcla de los mismos. Entre estos, se prefiere agua, ácido acético o una combinación de los mismos.

25 Los ejemplos del agente reductor incluyen hierro (0), estaño (0), dicloruro de estaño (II), dihidrato de dicloruro de estaño (II), cinc, hidrosulfito sódico y similares. Entre estos, se prefiere hierro (0) o similares.

Etapa 3

30 El Compuesto (I) puede producirse a partir del Compuesto (XIa-1) de la misma manera que en la Etapa 1 del Método de Producción 3.

Método de Producción 6

35 Entre los Compuestos (I), un enantiómero del Compuesto (I) que tenga asimetría en -C(R³) (R⁶) (R⁷) puede obtenerse sometiendo el Compuesto (I) obtenido por los Métodos de Producción 1 a 5 a una cromatografía usando una columna ópticamente activa. Alternativamente, el enantiómero, puede obtenerse sometiendo el Compuesto (VIIa-1) obtenido por el Método de Producción 2, el Compuesto (IXa-1) obtenido por el Método de Producción 4 o el Compuesto (XIIa-1) obtenido por el Método de Producción 5 a cromatografía usando una columna ópticamente activa para producir el enantiómero correspondiente y someter el enantiómero resultante a la siguiente etapa de cada Método de Producción.

40 De manera alternativa adicional, el enantiómero puede obtenerse usando un enantiómero del Compuesto (VI) en los Métodos de Producción 1 a 5. El enantiómero del Compuesto (VI) puede obtenerse como un producto comercial o de acuerdo con métodos conocidos (por ejemplo, el documento WO 98/42643 y similares).

45 El aislamiento y la purificación de los productos en los anteriores Métodos de Producción Respectivos pueden realizarse mediante una combinación apropiada de métodos generalmente empleados en síntesis orgánica, por ejemplo, filtración, extracción, lavado, secado, concentración, cristalización, diversos tipos de cromatografías y similares. Los intermedios pueden someterse a la posterior reacción sin ninguna purificación particular.

50

Algunos de los Compuestos (I) existen como isómeros tales como estereoisómeros, regioisómeros, isómeros geométricos, isómeros ópticos (enantiómeros) y similares. Todos los isómeros posibles y las mezclas que contienen los isómeros en cualquier relación también se incluyen y se usan en la presente invención.

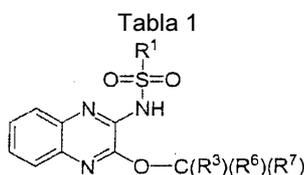
5 Una sal del Compuesto (I) puede obtenerse como sigue. Cuando el Compuesto (I) se obtiene en forma de una sal, la sal puede purificarse directamente. Cuando el Compuesto (I) se obtiene en una forma libre, el compuesto puede disolverse o suspenderse en un disolvente adecuado, y después puede añadirse al mismo un ácido, una base o similares para la formación de la sal.

10 El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede existir en forma de aductos con agua o cualquiera de diversos disolventes en algunos casos y estos aductos también se incluyen y se usan en la presente invención.

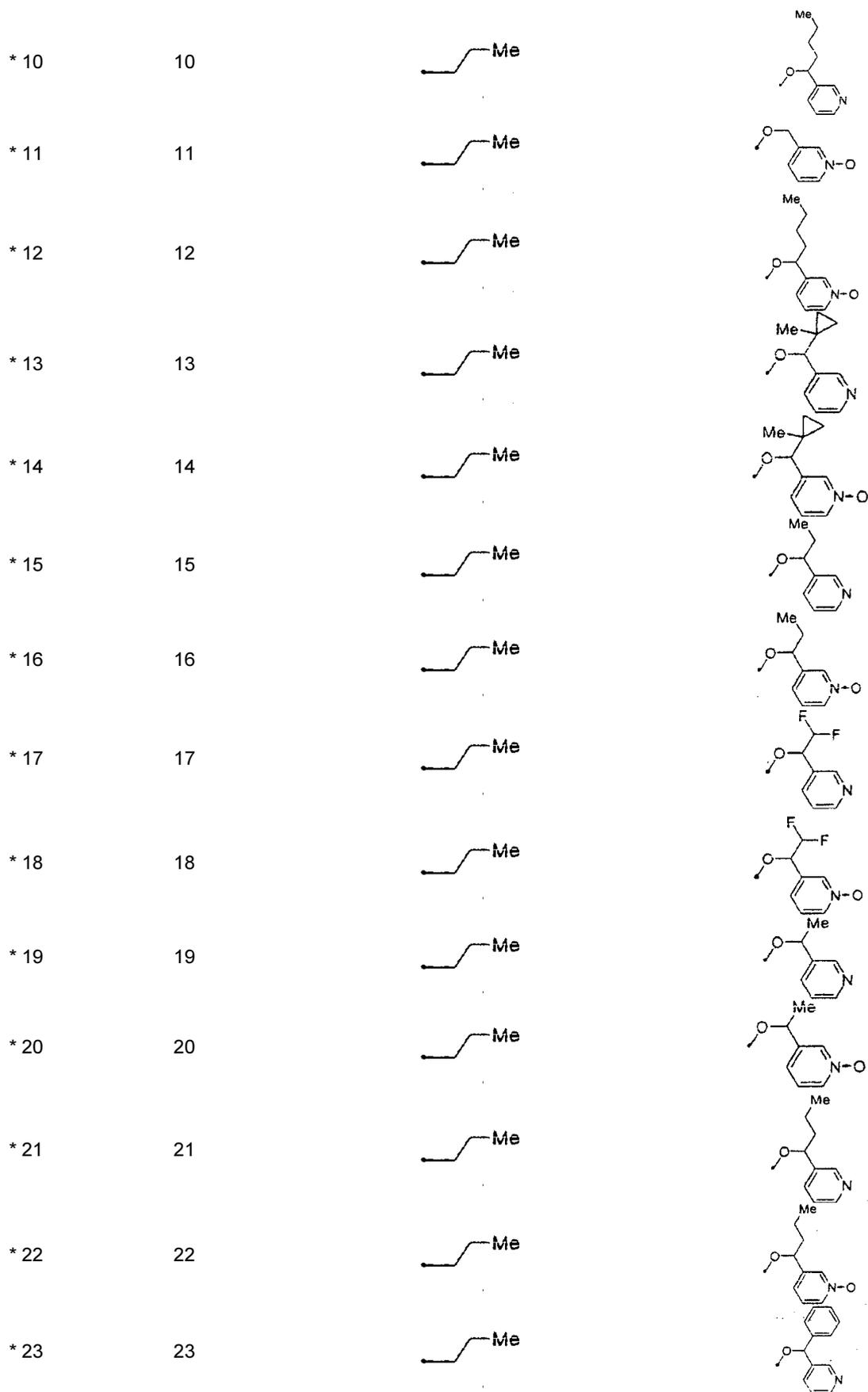
15 Los ejemplos específicos de los compuestos usados en la presente invención se muestran en la Tabla 1. Sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita a estos compuestos. Los compuestos mostrados en la Tabla 1 a continuación son los unos producidos en los respectivos Ejemplos descritos más tarde.

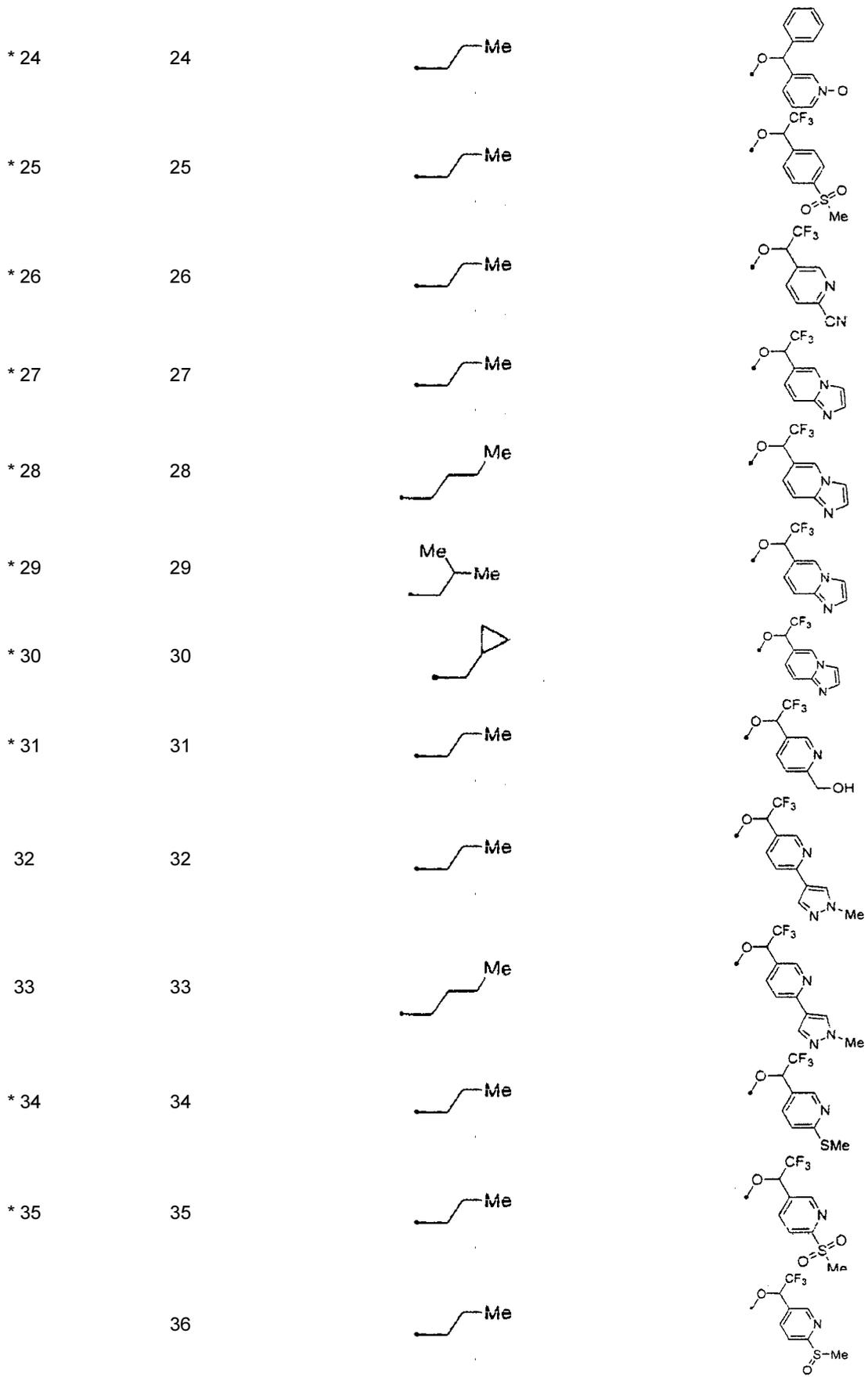
En la siguiente Tabla, Me y Pr representan metilo y propilo, respectivamente.

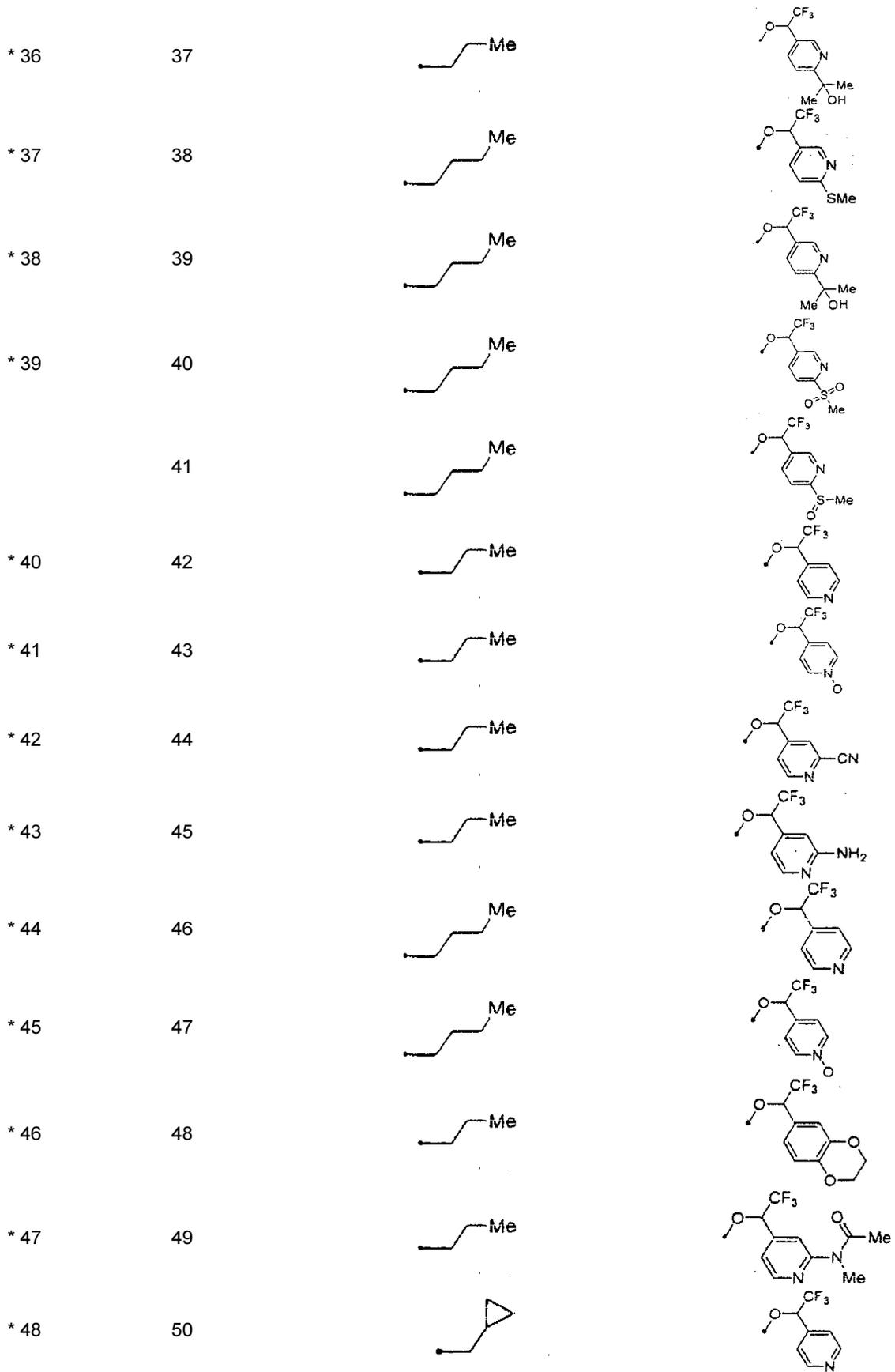
20

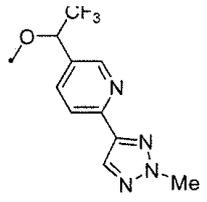
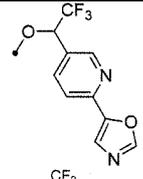
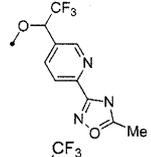
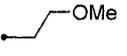
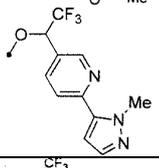
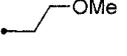
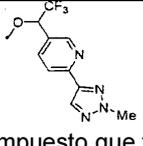
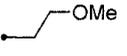
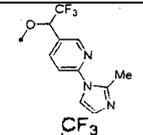
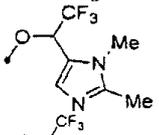
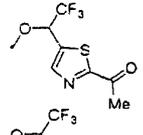
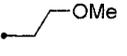
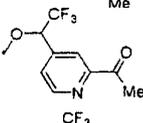
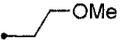
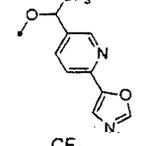
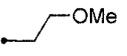
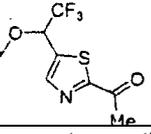


N.º de Ejemplo	N.º de Compuesto	R ¹	O-C (R ³) (R ⁶) (R ⁷)
* 1	1		
* 2	2		
* 3	3		
* 4	4		
* 5	5		
* 6	6		
* 7	7		
* 8	8		
* 9	9		







62	64		
	64A		De los dos enantiómeros de los Compuestos 64, el compuesto que tiene mayor tiempo de retención
	64B		De los dos enantiómeros de los Compuestos 64, el compuesto que tiene menor tiempo de retención
63	65		
64	66		
65	67		
* 66	68		
	68A		De los dos enantiómeros de los Compuestos 68, el compuesto que tiene un tiempo de retención de 16 minutos
	68B		De los dos enantiómeros de los Compuestos 68, el compuesto que tiene un tiempo de retención de 30 minutos
* 67	69		
* 68	70		
* 69	71		
* 70	72		
* 71	73		
* 72	74		
73	75		De los dos enantiómeros de los Compuestos 32, el compuesto que tiene un tiempo de retención más largo
	76		De los dos enantiómeros de los Compuestos 32, el compuesto que tiene un tiempo de retención más largo

N.º de Ejemplo	N.º de Compuesto	R ⁹
* 74	77	I
* 75	78	NC
* 76	79	H

A continuación, se describirán los efectos farmacológicos del Compuesto (I) con referencia a los Ejemplos de Ensayo.

5 Ejemplo de Ensayo 1: Actividad inhibitoria en la producción de quinurenina

Este ensayo se realizó por una modificación del método descrito en J. Biol. Chem., vol. 263, pp. 2041-2048 (1988). Para el cultivo de la línea celular de cáncer gástrico humano KATO-III, se usó RPMI 1640 (GIBCO, 11875) suplementado con FBS al 10 % en volumen (GIBCO, 10091-148, lote 665285). Se diluyó un µl de una sustancia de ensayo en una solución de DMSO con 199 µl de un medio de cultivo y se colocaron en pocillos de una placa de 384 pocillos (10 µl/pocillo). A continuación, se añadió IFN-γ (Sigma, I-3265) al medio de cultivo a una concentración de 31,25 ng/ml y las células KATO-III se suspendieron a 50.000 células/ml en el medio de cultivo. Cuarenta µl de la suspensión se añadieron a cada pocillo (2.000 células/pocillo) y se incubaron en una atmósfera de CO₂ al 5 % a 37 °C durante 96 horas. La concentración final de DMSO se limitó a un 0,1 % en volumen o menos de tal manera que el propio DMSO no puede afectar a la concentración de quinurenina medida por este ensayo. Después de la incubación, se añadieron 10 µl de una solución acuosa de ácido tricloroacético al 30% p/v a cada pocillo, y la incubación se realizó a 65 °C durante 30 minutos. La placa se centrifugó a 2.500 xg durante 5 minutos y se transfirieron 15 µl del sobrenadante en cada pocillo a otra placa de 384 pocillos. Al sobrenadante transferido, se añadieron 15 µl de una solución al 2 % p/v de p-dimetilaminobenzaldehído en ácido acético, la incubación se realizó a 65 °C durante 20 minutos y la absorbancia se midió a 480 nm.

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

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

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

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

Los resultados mostraron que, por ejemplo, las tasas de inhibición de los Compuestos 3, 4, 6 a 8, 11 a 17, 19, 21 a 33, 40 a 55, 64 a 79, 64A, 64B y 68A a una concentración de 10 µmol/l fueron el 80 % o más.

Esto es, los resultados revelaron que los Compuestos (I) de la presente invención tienen una actividad inhibitoria en la producción de quinurenina.

En este ensayo, la expresión deIDO en las células KATO-III se induce por el tratamiento de IFN-γ y se cuantifica la quinurenina en el medio de cultivo. La concentración de quinurenina en un medio de cultivo se sabe que aumenta en proporción a la actividad enzimática de la IDO intracelular (por ejemplo, J. Biol. Chem., vol. 263, pp. 2041-2048 (1988)). Los compuestos de la presente invención mostraron un efecto inhibitorio en la producción de quinurenina. La producción de quinurenina se sabe que se inhibe por los inhibidores de IDO (por ejemplo, J. Clin. Invest., vol. 117, N.º 5, pp. 1147-1154 (1988)), y de esta manera se especula que los Compuestos (I) también tengan un efecto inhibitorio en la IDO.

Los compuestos que tienen un efecto inhibitorio en la producción de quinurenina y/o IDO se sabe que son útiles como un agente antitumoral, un agente anti-SIDA, un agente anti-demencia por SIDA, un agente anti-enfermedad de Alzheimer, un antidepresivo o similares (por ejemplo, J. Clin. Invest., vol. 117, pp. 1147-1154 (2007); J. Virol., vol. 81, pp. 11593-11603 (2007); Neuropathol. Appl. Neurobiol., vol. 31, pp. 395-404 (2005); Neurosci. Lett., vol. 187, pp. 9-12 (1995); y Neuropsychopharmacology, vol. 33, 2341-2351 (2008)). Se sabe que tales compuestos tienen también una actividad inmunoestimulante (por ejemplo, Nat. Immunol., vol. 2, pp. 64-68 (2001)). Por lo tanto los Compuestos (I) de la presente invención son útiles como un agente antitumoral, un agente anti-SIDA, un agente anti-demencia por SIDA, un agente anti-enfermedad de Alzheimer, un antidepresivo, un inmunoestimulante o similares.

El compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse como tal o en diversas formas de productos farmacéuticos dependiendo de su efecto farmacológico, el fin de la administración y similares. Una

composición farmacéutica de la presente invención puede producirse normalmente mezclando de forma homogénea una cantidad eficaz de Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede estar en un amplio intervalo de formas dependiendo de la forma de dosificación adecuada para la administración. Preferentemente, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria adecuada para la administración oral o la administración parenteral tal como inyección y similares.

Para la preparación de comprimidos, por ejemplo, pueden usarse de forma habitual excipientes tales como lactosa y manitol; desintegrantes tales como almidón; lubricantes tales como estearato magnésico; aglutinantes tales como alcohol polivinílico e hidroxipropilcelulosa; tensioactivos tales como éster de ácido graso de sacarosa y éster de ácido graso de sorbitol; y similares. Preferentemente, se contienen 1 a 20 mg del ingrediente activo por comprimido.

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

El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse oral o parenteralmente (ejemplos: inyecciones y similares). La dosis eficaz y la frecuencia de dosis varían dependiendo de la forma de dosificación, la edad, el peso corporal y la condición de un paciente, y similares, pero en general, la dosis diaria es preferentemente de 0,01 a 100 mg/kg.

Los sujetos a los que se administra el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo son preferentemente pacientes con las enfermedades anteriormente descritas que implican la producción de quinurenina. Entre estos, los pacientes con cánceres (tumores), enfermedades neurodegenerativas, infecciones, enfermedades inmunes o similares son adecuados, y los pacientes con cánceres (tumores) o similares son más adecuados. Estos pacientes pueden seleccionarse por un método de diagnóstico conocido. Para la prevención de la aparición de estas enfermedades, el compuesto anterior también puede administrarse a mamíferos que puedan desarrollar las enfermedades. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que contenga dicho compuesto o sal del mismo puede administrarse oral o parenteralmente a humanos y a mamíferos no humanos (ejemplos: ratones, ratas, hámsteres, conejillos de indias, conejos, gatos, perros, cerdos, vacas, caballos, ovejas, monos y similares).

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se ilustrará con más detalle a modo de Ejemplos y Ejemplos de Referencia, pero no se limita a los mismos.

Con respecto a un espectro de resonancia magnética nuclear de protones (RMN ¹H), los hidrógenos intercambiables no se observan claramente en algunos compuestos y en las condiciones de medición. La multiplicidad de las señales se denota por notaciones que se emplean generalmente y el símbolo "sa" representa una señal amplia aparente.

Los datos instrumentales de los compuestos en los respectivos Ejemplos de Referencia y Ejemplos a continuación se midieron con los siguientes dispositivos.

RMN ¹H: JEOL JNM-EX270 (270 MHz) o JEOL JNM-AL300 (300 MHz) MS: JEOL SX-102AQQ (método FAB), JEOL JMS-DX303 (método FAB), Micromass Quattro (método APCI) o Micromass LCT (ESI, método APCI)

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

Cada compuesto se nombró usando ChemBioDraw versión 11.0 (Cambridge soft).

Ejemplo de Referencia 1

N-(3-cloroquinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto A1)

Se disolvieron en DMSO 2,3-dicloroquinoxalina (5,00 g, 25,1 mmol) y propan-1-sulfonamida (3,09 g, 25,1 mmol). Se añadió carbonato potásico (3,47 g, 25,1 mmol) y la mezcla se agitó a 150 °C durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa de ácido acético al 1 % a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se purificó suspendiendo en éter diisopropílico para dar el Compuesto A1 (6,01 g, 84 % de rendimiento).

Ejemplo de Referencia 2

N-(3-cloroquinoxalin-2-il)butan-1-sulfonamida (Compuesto A2)

De acuerdo con el Ejemplo de Referencia 1, el Compuesto A2 se obtuvo a partir de 2,3-dicloroquinoxalina y butan-1-sulfonamida.

Ejemplo de Referencia 3

5

N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-2-metilpropan-1-sulfonamida (Compuesto A3)

De acuerdo con el Ejemplo de Referencia 1, el Compuesto A3 se obtuvo a partir de 2,3-dicloroquinoxalina y 2-metilpropan-1-sulfonamida.

10

Ejemplo de Referencia 4

N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-ciclopropilmetansulfonamida (Compuesto A4)

15 De acuerdo con el Ejemplo de Referencia 1, el Compuesto A4 se obtuvo a partir de 2,3-dicloroquinoxalina y 1-ciclopropilmetilsulfonamida.

Ejemplo de Referencia 5

20

N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)propan-1-sulfonamida (Compuesto A5)

25 El Compuesto A1 (1,22 g, 4,28 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 se disolvió en diclorometano (12,0 ml). Se añadieron diisopropiletilamina (1,5 ml, 8,6 mmol) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,10 ml, 6,40 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el Compuesto A5 (1,68 g, rendimiento del 94 %).

30 Ejemplo de Referencia 6

30

N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)butan-1-sulfonamida (Compuesto A6)

35 De acuerdo con el Ejemplo de Referencia 5, el Compuesto A6 (1,08 g, rendimiento del 75 %) se obtuvo a partir del Compuesto A2 (1,00 g, 3,34 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 2.

35

Ejemplo de Referencia 7

N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-2-metilpropan-1-sulfonamida (Compuesto A7)

40 De acuerdo con el Ejemplo de Referencia 5, el Compuesto A7 (434 mg, 60 %) se obtuvo a partir del Compuesto A3 (500 mg, 1,67 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 3.

Ejemplo de Referencia 8

45

N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-1-ciclopropil-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)metansulfonamida (Compuesto A8)

De acuerdo con el Ejemplo de Referencia 5, el Compuesto A8 (425 mg, 98 %) se obtuvo a partir del Compuesto A4 (300 mg, 1,01 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 4.

50 Ejemplo de Referencia 9

2-cloro-3-((1-metilciclopropil)(piridin-3-il)metoxi) quinoxalina (Compuesto A9)

Etapa 1

55

60 A tolueno (12 ml) se añadieron gota a gota a -78 °C n-butilitio (solución 2,76 mol/l en hexano, 4,14 ml, 11,4 mmol) y una solución de 3-bromopiridina (1,00 ml, 10,4 mmol) en tolueno (4,0 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió THF (4,0 ml) a la suspensión resultante. Después de agitar a -78 °C durante 15 minutos, se añadió metacroleína (1,03 ml, 12,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora dejando que la temperatura se elevara lentamente a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/7) para dar 2-metil-1-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ol (1,08 g, rendimiento del 70 %).

65

Etapa 2

En diclorometano (40,0 ml) se disolvió 2-metil-1-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ol (1,04 g, 6,95 mmol) obtenido en la Etapa 1. Se añadieron gota a gota dietilcinc (solución 1,09 mol/l en n-hexano, 31,9 ml, 34,7 mmol) y diclorometano (2,80 ml, 34,7 mmol) a -10 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2,5 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/7) para dar (1-metilciclopropil)(piridin-3-il)metanol (888 mg, rendimiento del 78 %).

Etapa 3

En THF (5,0 ml) se disolvieron (1-metilciclopropil)(piridin-3-il)metanol (130 mg, 0,796 mmol) obtenido en la Etapa 2 y 2,3-dicloroquinoxalina (190 mg, 0,956 mmol). A la mezcla se añadió hidruro sódico al 60 % (en aceite, 38,2 mg, 0,956 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1,5 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 17/3) para dar Compuesto A9 (147 mg, rendimiento del 57 %).

Ejemplo de Referencia 10

2-cloro-3-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)etoxi)quinoxalina (Compuesto A10)

Etapa 1

En THF (10,0 ml) se disolvió 4-(metilsulfonyl)benzaldehído (500 mg, 2,71 mmol). A la solución se añadieron (trifluorometil)trimetilsilano (0,602 ml, 4,07 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 mol/l en TFH, 0,136 ml, 0,136 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se añadieron a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar 2,2,2-trifluoro-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)etanol (454 mg, rendimiento del 66 %).

Etapa 2

De acuerdo con la Etapa 3 del Ejemplo de Referencia 9, se obtuvo el Compuesto A10 (244 mg, rendimiento del 32 %) a partir de 2,2,2-trifluoro-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)etanol (454 mg, 1,78 mmol) obtenido en la Etapa 1.

Ejemplo de Referencia 11

5-(1-(3-cloroquinoxalin-2-iloxi)-2,2,2-trifluoroetil) picolinonitrilo (Compuesto A11)

Etapa 1

En tolueno (100 ml) se suspendieron 6-bromo-3-piridincarboxialdehído (1,03 g, 5,54 mmol), etilenglicol (370 µl, 6,65 mmol) y Amberlyst 15 (200 mg). La suspensión se dejó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 12 horas, durante las cuales el agua producida se retiró con una trampa Dean-Stark. Después de la filtración de la mezcla de reacción, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar 2-bromo-5-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (895 mg, rendimiento del 70 %).

Etapa 2

En DMF (30 ml) se disolvieron 2-bromo-5-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (895 mg, 3,89 mmol) obtenido en la Etapa 1, cianuro de cinc (1,14 g, 5,83 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (899 mg, 0,778 mmol) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y se añadió agua. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/1) para dar 5-(1,3-dioxolan-2-il)picolinonitrilo (506 mg, rendimiento del 74 %).

Etapa 3

5 En THF (5,0 ml) se disolvió 5-(1,3-dioxolan-2-il)picolinonitrilo (478 mg, 2,71 mmol) obtenido en la Etapa 2 y se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l (5,0 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 16 horas y se agitó adicionalmente a 50 °C durante 13 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida para dar 5-formilpiconitrilo (364 mg, rendimiento del 100 %).

10 Etapa 4

De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvo 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piconitrilo (455 mg, rendimiento del 82 %) a partir de 25-formilpiconitrilo (364 mg, 2,76 mmol) obtenido en la Etapa 3.

15 Etapa 5

De acuerdo con la Etapa 3 del Ejemplo de Referencia 9, se obtuvo el Compuesto A11 (292 mg, rendimiento del 38 %) a partir de 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piconitrilo (424 mg, 2,10 mmol) obtenido en la Etapa 3.

20 Ejemplo de Referencia 12

2-(5-(1-(3-cloroquinoxalin-2iloxi)-2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il)propan-2-ol (Compuesto A12)

Etapa 1

25 De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvo 1-(6-bromopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol (3,69 g, rendimiento del 90 %) a partir de 6-bromonicotinaldehído (3,00 g, 16,1 mmol).

Etapa 2

30 En n-propanol (3,0 ml) y DMF (3,0 ml) se disolvió 1-(6-bromopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol (300 mg, 1,17 mmol) obtenido en la Etapa 1. A la solución se añadieron complejo de cloruro 1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (II)-diclorometano (85,6 mg, 0,117 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (130 mg, 0,234 mmol) y trietilamina (1,63 ml, 11,7 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono a 80 °C durante 18 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió agua. La mezcla de reacción se concentró y se añadió agua. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) y se purificó adicionalmente por cromatografía en capa fina preparativa para dar 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)picolinato de propilo (284 mg, rendimiento del 92 %). (506 mg, rendimiento del 74 %).

Etapa 3

45 En THF (5,0 ml) se disolvió 5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)picolinato de propilo (284 mg, 1,08 mmol) obtenido en la Etapa 2. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 0,93 mol/l en THF, 5,80 ml, 5,39 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora permitiendo que la temperatura se elevara lentamente a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y agua. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar 2-(5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-il)propan-2-ol (222 mg, rendimiento del 87 %).

Etapa 4

55 De acuerdo con la Etapa 3 del Ejemplo de Referencia 9, se obtuvo el Compuesto A12 (179 mg, rendimiento del 73 %) a partir de 2-(5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-il)propan-2-ol (162 mg, 0,615 mmol) obtenido en la Etapa 3.

Ejemplo de Referencia 13

60 2-cloro-3-(2,2,2-trifluoro-1-(5-(metilsulfonyl)piridin-3-il)etoxi)quinoxalina (Compuesto A13)

Etapa 1

65 En éter de dietilo (42,0 ml) se disolvió 3,5-dibromopiridina (1,00 g, 4,22 mmol). Se añadió gota a gota n-butillitio (solución 2,76 mol/l en n-hexano, 1,61 ml, 4,43 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Adicionalmente, se añadió DMF (0,98 ml, 12,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas permitiendo

que la temperatura se elevara lentamente a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y agua. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar 5-bromonicotinaldehído (314 mg, rendimiento del 40 %).

Etapa 2

De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvo 1-(5-bromopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol (390 mg, rendimiento del 90 %) a partir de 5-bromonicotinaldehído (3,00 g, 16,1 mmol) obtenido en la etapa 1.

Etapa 3

En piridina (2,0 ml) se disolvió 1-(5-bromopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol (390 mg, 1,52 mmol) obtenido en la Etapa 2. Se añadió anhídrido acético (2,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadieron solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) y se purificó adicionalmente por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar acetato de 1-(5-bromopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetilo (429 mg, rendimiento del 95 %).

Etapa 4

En DMSO (3,0 ml) se disolvió acetato de 1-(5-bromopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetilo (429 mg, 1,44 mmol) obtenido en la Etapa 3. A la solución se añadieron metansulfonato sódico (176 mg, 1,73 mmol), yoduro de cobre (I) (41,1 mg, 0,216 mmol), L-prolina (49,7 mg, 0,432 mmol) y bicarbonato sódico (36,3 mg, 0,432 mmol) y la mezcla se agitó a 95 °C durante 72 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (10,0 ml). Se añadió carbonato potásico (597 mg, 4,32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió agua. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/7) para dar 2,2,2-trifluoro-1-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)etanol (61,4 mg, rendimiento del 17 %).

Etapa 5

De acuerdo con la Etapa 3 del Ejemplo de Referencia 9, se obtuvo el Compuesto A13 (69,1 mg, rendimiento del 69 %) a partir de 2,2,2-trifluoro-1-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)etanol (61,4 mg, 0,241 mmol) obtenido en la Etapa 4.

Ejemplo de Referencia 14

2-metil-1-(piridin-3-il)propan-1,2-diol (Compuesto A14)

Etapa 1

Se disolvió nicotinaldehído (1,00 ml, 9,66 mmol) en diclorometano (20 ml). A la solución se añadieron cianuro de trimetilsililo (0,129 ml, 9,66 mmol) y yoduro de trifenilmetilfosfonio (437 mg, 0,966 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió agua. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar 2-(piridin-3-il)-2-(trimetilsililo)acetoneitrilo (650 mg, rendimiento del 33 %).

Etapa 2

Una solución de cloruro de hidrógeno al 10 %/metanol (6,5 ml) se añadió a 2-(piridin-3-il)-2-(trimetilsililo)acetoneitrilo (650 mg, 3,15 mmol) obtenido en la Etapa 1 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo: 100 %) para dar 2-hidroxi-2-(piridin-3-il)-acetato de metilo (415 mg, rendimiento del 79 %).

Etapa 3

2-Hidroxi-2-(piridin-3-il)-acetato de metilo (415 mg, 2,48 mmol) obtenido en la Etapa 2 se disolvió en THF (3,0 ml). Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 0,87 mol/l en THF, 14,3 ml, 12,4 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 horas dejando que la temperatura se eleve lentamente a temperatura ambiente. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro sódico y agua a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar Compuesto A14 (206 mg, rendimiento del 50 %).

Ejemplo de Referencia 15

2,2-dimetil-1-(piridin-3-il)propan-1-ol (Compuesto A15)

De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 9, se obtuvo Compuesto A15 (1,58 mg, rendimiento del 92 %) a partir de 3-bromopiridina (1,00 ml, 10,4 mmol) y pivalaldehído (1,36 ml, 12,5 mmol).

Ejemplo de Referencia 16

1-ciclopropil-1-(piridin-3-il)metanol (Compuesto A16)

De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 9, se obtuvo Compuesto A16 (1,25 mg, rendimiento del 81 %) a partir de 3-bromopiridina (1,00 ml, 10,4 mmol) y ciclopropancarbaldehído (0,934 ml, 12,5 mmol).

Ejemplo de Referencia 17

2-fluoro-2-metil-1-(piridin-3-il)propan-1-ol (Compuesto A17)

Etapa 1

De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 9, se obtuvo 2-metil-1-(piridin-3-il)propan-1-ol (2,43 g, rendimiento del 52 %) a partir de 3-bromopiridina (3,00 ml, 31,1 mmol) e isobutiraldehído (3,41 ml, 37,3 mmol).

Etapa 2

En diclorometano (60,0 ml) se disolvió 2-metil-1-(piridin-3-il)propan-1-ol (2,16 g, 14,3 mmol) obtenido en la Etapa 1. Se añadió dióxido de manganeso (107 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Después de que la mezcla de reacción se filtrara a través de Celite, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar 2-metil-1-(piridin-3-il)propan-1-ona (1,72 g, rendimiento del 81 %).

Etapa 3

Una solución de 2-metil-1-(piridin-3-il)propan-1-ona (1,72 g, 11,5 mmol) obtenida en la Etapa 2 en THF (20 ml) se añadió lentamente gota a gota a bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1,0 mol/l en THF, 13,8 ml, 13,8 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Además, se añadió N-fluorobencensulfonimida (4,36 g, 13,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas dejando que la temperatura se elevara lentamente a temperatura ambiente. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro amónico y agua a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar 2-fluoro-2-metil-1-(piridin-3-il)propan-1-ona (1,73 g, rendimiento del 89 %).

Etapa 4

En metanol (30,0 ml) se disolvió 2-fluoro-2-metil-1-(piridin-3-il)propan-1-ona (1,73 g, 10,3 mmol) obtenida en la Etapa 3. Se añadió borohidruro sódico (584 mg, 15,4 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió agua. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar Compuesto A17 (1,54 g, rendimiento del 89 %).

Ejemplo de Referencia 18

1-(piridin-3-il)pentan-1-ol (Compuesto A18)

Se disolvió nicotinaldehído (0,500 ml, 4,83 mmol) en THF (7,0 ml). Se añadió n-butilitio (solución 2,76 mol/l en n-hexano, 2,63 ml, 7,25 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro amónico y agua a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar Compuesto A18 (597 mg, rendimiento del 75 %).

Ejemplo de Referencia 19

10 1-(piridin-3-il)propan-1-ol (Compuesto A19)

Una solución de nicotinaldehído (0,200 ml, 0,12 mmol) en THF (2,0 ml) se añadió lentamente a bromuro de etilmagnesio (solución 1,0 mol/l en THF, 3,18 ml, 3,18 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 4/1) para dar Compuesto A19 (194 mg, rendimiento del 67 %).

Ejemplo de Referencia 20

20 2,2-difluoro-1-(piridin-3-il)etanol (Compuesto A20)

Etapa 1

25 A tolueno (7,0 ml) se añadieron gota a gota a -78 °C n-butilitio (solución 2,76 mol/l en n-hexano, 2,60 ml, 7,19 mmol) y una solución de 3-bromopiridina (1,00 ml, 10,4 mmol) en tolueno (2,5 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió THF (4,0 ml) a la suspensión resultante y la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 minutos. A la mezcla se añadió 2,2-difluoro-N-metoxi-N-metilacetamida (1,00 g, 7,19 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas dejando que la temperatura se elevara lentamente a temperatura ambiente. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro amónico y agua a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/7) para dar 2,2-difluoro-1-(piridin-3-il)etanona (868 mg, rendimiento del 91 %).

Etapa 2

De acuerdo con la Etapa 4 del Ejemplo de Referencia 17, se obtuvo el Compuesto A20 (724 mg, rendimiento del 83 %) a partir de 2,2-difluoro-1-(piridin-3-il)etanona (864 mg, 5,50 mmol) obtenida en la Etapa 1.

Ejemplo de Referencia 21

1-(piridin-3-il)etanol (Compuesto A21)

45 De acuerdo con la Etapa 4 del Ejemplo de Referencia 17, se obtuvo el Compuesto A21 (724 mg, rendimiento del 83 %) a partir de 1-(piridin-3-il) etanona (0,500 ml, 4,56 mmol).

Ejemplo de Referencia 22

50 1-(piridin-3-il)butan-1-ol (Compuesto A22)

De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 9, se obtuvo el Compuesto A22 (403 mg, rendimiento del 27 %) a partir de 3-bromopiridina (1,00 ml, 10,4 mmol) y n-butiraldehído (1,13 ml, 12,5 mmol).

Ejemplo de Referencia 23

Fenil(piridin-3-il)metanol (Compuesto A23)

60 De acuerdo con la Etapa 4 del Ejemplo de Referencia 17, se obtuvo el Compuesto A23 (425 mg, rendimiento del 84 %) a partir de fenil(piridin-3-il)metanona (0,500 ml, 2,73 mmol).

Ejemplo de Referencia 24

2,2,2-trifluoro-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)etanol

65

(Compuesto A24)

De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvo el Compuesto A24 (224 mg, rendimiento del 59 %) a partir de imidazo-[1,2-a]piridin-6-carbaldehído (258 mg, 1,77 mmol).

5

Ejemplo de Referencia 25

2,2,2-trifluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)etanol (Compuesto A25)

10 De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvo el Compuesto A25 (2,25 g, rendimiento del 83 %) a partir de 6-metilnicotinaldehído (1,72 g, 14,2 mmol).

Ejemplo de Referencia 26

15 2,2,2-trifluoro-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)etanol (Compuesto A26)

20 En 1,4-dioxano (2,0 ml) se disolvió 1-(6-bromopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol (98,6 mg, 0,385 mmol). A la solución se añadieron 1,metil-4(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-3-il)-1H-pirazol (120 mg, 0,578 mmol), carbonato de cesio (188 mg, 0,578 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (5,3 mg, 0,0058 mmol), triciclohexilfosfina (3,9 mg, 0,0139 mmol) y agua (0,2 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 19/1) para dar Compuesto A26 (94,5 mg, rendimiento del 95 %).

25

Ejemplo de Referencia 27

2,2,2-trifluoro-1-(6-(metiltio)piridin-3-il)etanol (Compuesto A27)

30 Etapa 1

35 En DMF (5,0 ml) se disolvió 6-cloronicotinaldehído (300 mg, 2,12 mmol). Se añadió tiometóxido sódico (178 mg, 2,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar 6-(metiltio)nicotinaldehído (239 mg, rendimiento del 74 %).

40 Etapa 2

De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvo el Compuesto A27 (326 mg, rendimiento del 94 %) a partir de 6-(metiltio)nicotinaldehído (238 mg, 1,55 mmol) obtenido en la Etapa 1.

Ejemplo de Referencia 28

45

2,2,2-trifluoro-1-(piridin-4-il)etanol (Compuesto A28)

De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvo el Compuesto A28 (1,68 g, rendimiento del 94 %) a partir de isonicotinaldehído (1,22 g, 4,28 mmol).

50 ESIEM m/z: 178 (M + H)⁺.

Ejemplo de Referencia 29

55 1-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-2,2,2-trifluoroetanol (Compuesto A29)

De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvo el Compuesto A29 (639 mg, rendimiento del 89 %) a partir de 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-carbaldehído (503 mg, 3,06 mmol).

Ejemplo de Referencia 30

60

2,2,2-trifluoro-1-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il) etanol (Compuesto A30)

Etapa 1

65 El Compuesto A28 (1,00 g, 5,65 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 28 se disolvió en anhídrido acético (5,0 ml) y piridina (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión

reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (10,0 ml) y ácido meta-cloroperbenzoico al 65 % (650 mg, 2,82 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se añadió una solución acuosa de tiosulfato al 20 % a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con cloroformo y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 10/1) para dar 1-óxido de 4-(1-acetoxi-2,2,2-trifluoroetil)piridina (1,09 g, rendimiento del 82 %).

Etapa 2

De acuerdo con el Ejemplo 43, se obtuvo acetato de 1-(2-aminopiridin-4-il)-2,2,2trifluoroetilo (53,2 mg, 27 % de rendimiento) a partir de 1-óxido de 4-(1-acetoxi-2,2,2-trifluoroetil)piridina (197 mg, 0,838 mmol) obtenida en la Etapa 1.

Etapa 3

En n-butanol (2 ml) se disolvió acetato de 1-(2-aminopiridin-4-il)-2,2,2trifluoroetilo (53,2 mg, 0,227 mmol) obtenido en la Etapa 2. Se añadió bromoacetona (0,042 ml, 0,45 mmol) y la mezcla se agitó a 130 °C durante 24 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y agua. Se realizaron extracción con acetato de etilo y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (2,0 ml). Se añadió carbonato potásico (31,4 mg, 0,227 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una solución saturada acuosa de cloruro de amonio. Se realizaron extracción con acetato de etilo y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 5/1) para dar Compuesto A30 (20,7 mg, rendimiento del 40 %).
ESIEM m/z: 218 (M + H)⁺.

Ejemplo de Referencia 31

2,2,2-trifluoro-1-(2-(metiltio)pirimidin-5-il)etanol (compuesto A31)

De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvo el Compuesto A31 (245 mg, rendimiento del 84 %) a partir de 2-(metiltio)pirimidin-5-carbaldehído (200 mg, 1,30 mmol). ESIEM m/z: 225 (M + H)⁺.

Ejemplo de Referencia 32

1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanol (Compuesto A32)

De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvo el Compuesto A32 (614 mg, rendimiento del 82 %) a partir de benzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldehído (510 mg, 3,40 mmol).

Ejemplo de Referencia 33

6-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxiethyl)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto A33)

Etapa 1

En diclorometano (3,0 ml) se suspendió 1H-indazol-6-carbaldehído (231 mg, 1,75 mmol). Se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (0,45 ml, 1,19 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (18,4 mg, 0,151 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar 6-formil-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (389 mg, rendimiento del 90 %).

Etapa 2

De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvo el Compuesto A33 (278 mg, rendimiento del 56 %) a partir de 6-formil-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (389 mg, 1,58 mmol) obtenido en la Etapa 1.
ESIEM m/z: 317 (M + H)⁺.

Ejemplo de Referencia 34

5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxiethyl)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto A34)

De acuerdo con el Ejemplo 33, se obtuvo el Compuesto A34 (235 mg, 2 etapas rendimiento del 56 %) a partir de 5-formil-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (139 mg, 1,32 mmol). ESIEM m/z: 317 (M + H)⁺.

Ejemplo de Referencia 35

2,2,2-trifluoro-1-(pirimidin-5-il)etanol (Compuesto A35)

5 De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvo el Compuesto A35 (342 mg, rendimiento del 69 %) a partir de pirimidin-5-carbaldehído (300 mg, 2,46 mmol). ESIEM m/z: 179 (M + H)⁺.

Ejemplo de Referencia 36

10 2,2,2-trifluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)etanol (Compuesto A36)

De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvo el Compuesto A36 (672 mg, rendimiento del 85 %) a partir de 2-metilpirimidin-5-carbaldehído (500 mg, 4,09 mmol). ESIEM m/z: 193 (M + H)⁺.

15 Ejemplo de Referencia 37

N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-2-metoxi-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)etansulfonamida (Compuesto A37)

20 Etapa 1

En agua (16 ml) se suspendió 1-bromo-2-metoxetano (2,00 ml, 21,3 mmol). Se añadió sulfito sódico (2,95 g, 23,4 mmol) y la mezcla se dejó a reflujo durante 24 horas. El disolvente en la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó suspendiendo en cloroformo para dar un sólido blanco (6,11 g). Al sólido blanco se añadieron cloruro de tionilo (15,5 ml, 213 mmol) y DMF (0,082 ml, 1,06 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. El disolvente en la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. Se añadió cloroformo, se filtró la sustancia insoluble y el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. Se añadió una solución de amoníaco acuoso al 25 % (10 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente en la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. Se añadió cloroformo, se filtró la sustancia insoluble y el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/7) para dar 2-metoxietansulfonamida (1,36 g, rendimiento del 46 %).

35 Etapa 2

De acuerdo con el Ejemplo de Referencia 1, se obtuvo N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-2-metoxietansulfonamida (537 mg, rendimiento del 80 %) a partir de 2-metoxietansulfonamida (308 mg, 2,21 mmol) obtenida en la Etapa 1.

40 Etapa 3

De acuerdo con el Ejemplo de Referencia 5, se obtuvo el Compuesto A37 (1,38 g, rendimiento del 96 %) a partir de N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-2-metoxietansulfonamida (1,00 g, 3,31 mmol) obtenida en la Etapa 2.

45 Ejemplo de Referencia 38

3-(5-(1-(3-cloroquinoxalin-2-iloxi)-2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (Compuesto A38)

Etapa 1

50 De acuerdo con la Etapa 2 del Ejemplo de Referencia 11, se obtuvo 5-(dietoximetil)picolinonitrilo (88 mg, rendimiento del 59 %) a partir de 2-bromo-5-(dietoximetil)piridina (1,89 g, 7,27 mmol) obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 43.

55 Etapa 2

En etanol (5 ml) se disolvió 5-(dietoximetil)piconitrilo (230 mg, 1,12 mmol) obtenido en la Etapa 1. Se añadió una solución de hidroxilamina acuosa al 50 % (0,368 g, 5,58 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El sólido blanco resultante se disolvió en piridina (5 ml). Se añadió cloruro de acetilo (0,396 ml, 5,58 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. El disolvente en la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se añadió agua. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/7) para dar 6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinaldehído (200 mg, rendimiento del 95 %).

Etapa 3

De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvo 2,2,2-trifluoro-1-(6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)etanol (189 mg, rendimiento del 69 %) a partir de 6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)nicotinaldehído (200 mg, 1,05 mmol) obtenido en la Etapa 2.

Etapa 4

De acuerdo con la Etapa 3 del Ejemplo de Referencia 9, se obtuvo el Compuesto A38 (146 mg, rendimiento del 48 %) a partir de 2,2,2-trifluoro-1-(6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)etanol (189 mg, 0,729 mmol) obtenido en la Etapa 3.

Ejemplo de Referencia 39

2-cloro-3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalina (Compuesto A39)

Etapa 1

De acuerdo con el Ejemplo de Referencia 26, se obtuvo 2,2,2-trifluoro-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)etanol (777 mg, rendimiento del 77 %) a partir de 1-(6-bromopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol (1,00 g, 3,91 mmol) y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,12 mg, 5,86 mmol).

Etapa 2

De acuerdo con la Etapa 3 del Ejemplo de Referencia 9, se obtuvo el Compuesto A39 (144 mg, rendimiento del 88 %) a partir de 2,2,2-trifluoro-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)etanol (100 mg, 0,389 mmol) obtenido en la Etapa 1.

Ejemplo de Referencia 40

2-cloro-3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalina (Compuesto A40)

De acuerdo con la Etapa 3 del Ejemplo de Referencia 9, se obtuvo el Compuesto A40 (528 mg, rendimiento del 80 %) a partir del Compuesto A43 (406 mg, 1,57 mmol) en el Ejemplo de Referencia 43.

Ejemplo de Referencia 41

2-cloro-3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalina (Compuesto A41)

Etapa 1

En DMSO (5 ml) se disolvió 2-metil-1H-imidazol (575 mg, 7,00 mmol). A la solución se añadió hidruro sódico al 60 % (en aceite) (323 mg, 8,08 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 6-cloronicotinato de etilo (1,00 g, 5,39 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 97/3) para dar 6-(2-metil-1H-imidazol-1-il)nicotinato (455 mg, rendimiento del 37 %).

Etapa 2

Se suspendió hidruro de aluminio y litio (164 mg, 4,33 mmol) en TFH (5 ml). Una solución de 6-(2-metil-1H-imidazol-1-il)nicotinato (455 mg, 1,96 mmol) obtenida en la Etapa 1 en THF (5 ml) se añadió a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron secuencialmente agua (0,146 ml), una solución acuosa de hidróxido sódico al 15 % (0,146 ml) y agua (0,492 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 97/3) para dar 6-(2-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)metanol (341 mg, rendimiento del 92 %).

Etapa 3

En diclorometano (5 ml) se disolvió 6-(2-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)metanol (340 mg, 1,80 mmol) obtenido en la Etapa 2. Se añadió peryodinano de Dess-Martin (915 mg, 2,16 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución saturada acuosa de tiosulfato sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se realizaron extracción con diclorometano y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente

en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 19/1) para dar 6-(2-metil-1H-imidazol-1-il)nicotinaldehído (292 mg, rendimiento del 87 %).

5 Etapa 4

De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvo 2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il-etanol (272 mg, rendimiento del 68 %) a partir de 6-(2-metil-1H-imidazol-1-il)nicotinaldehído (292 mg, 1,56 mmol) obtenido en la Etapa 2.

10

Etapa 5

De acuerdo con la Etapa 3 del Ejemplo de Referencia 9, se obtuvo el Compuesto A41 (104 mg, rendimiento del 89 %) a partir de 2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il-etanol (72,0 mg, 0,280 mmol) obtenido en la Etapa 4.

15

Ejemplo de Referencia 42

1-(4-(1-(3-cloroquinoxalin-2-ilox)-2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il)etanona (Compuesto A42)

20

Etapa 1

De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvo 1-(2-bromopiridin-4-il)-2,2,2-trifluoroetanol (7,96 g, rendimiento del 58 %) a partir de 2-bromoisonicotinaldehído (9,90 g, 53,2 mmol).

25

Etapa 2

En diclorometano (50 ml) se disolvió 1-(2-bromopiridin-4-il)-2,2,2-trifluoroetanol (5,00 g, 19,5 mmol) obtenido en la Etapa 1. Se añadieron trietilamina (10,2 ml, 73,2 mmol) y trifluorometansulfonato de terc-butildimetilsililo (7,41 ml, 32,3 mmol) en enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar 2-bromo-4-(1-(terc-butildimetilsililoxi)-2,2,2-trifluoroetil)piridina (6,43 g, rendimiento del 89 %).

35

Etapa 3

A tolueno (9 ml) se añadieron gota a gota a -78 °C n-butillitio (solución 2,66 mol/l en n-hexano, 1,12 ml, 2,97 mmol) y una solución de 2-bromo-4-(1-(terc-butildimetilsililoxi)-2,2,2-trifluoroetil)piridina (1,00 g, 2,70 mmol) obtenida en la Etapa 2 en tolueno (3,0 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió THF (3,0 ml) a la solución resultante y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió N-metoxi-N-metilacetamida (1,38 ml, 13,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas permitiendo que la temperatura se elevara lentamente a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de cloruro amónico y agua. Se realizaron extracción con acetato de etilo y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar 1-(4-(1-(terc-butildimetilsililoxi)-2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il)etanona (645 mg, rendimiento del 72 %).

45

Etapa 4

50

En THF (6 ml) se disolvió 1-(4-(1-(terc-butildimetilsililoxi)-2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-il)etanona (645 mg, 1,93 mmol) obtenida en la Etapa 3. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 mol/l en TFH, 0,556 ml, 0,556 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar 1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-il)etanona (406 mg, rendimiento del 96 %).

55

Etapa 5

60

De acuerdo con la Etapa 3 del Ejemplo de Referencia 9, se obtuvo el Compuesto A42 (227 mg, rendimiento del 37 %) a partir de 1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-2-il)etanona (350 mg, 1,60 mmol) obtenido en la Etapa 4.

Ejemplo de Referencia 43

2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il) piridin-3-il)etanol (Compuesto A43)

5 Etapa 1

En etanol (60 ml) se disolvió 6-bromonicotinaldehído (2,00 g, 10,8 mmol). Se añadieron ortoformiato de trietilo (5,37 ml, 32,3 mmol) y monohidrato de ácido p-toluensulfónico (102 mg, 0,538 mmol) y la mezcla se dejó a reflujo durante 2 horas. El disolvente en la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se añadieron una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y agua. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar 2-bromo-5-(dietoximetil)piridina (2,59 g, rendimiento del 92 %).

15 Etapa 2

En THF (10 ml) se disolvió 2-bromo-5-(dietoximetil)piridina (1,00 g, 3,84 mmol) obtenida en la Etapa 1. A la solución se añadieron acetileno de trimetilsililo (1,09 ml, 7,69 mmol), yoduro de cobre (I) (37,0 mg, 0,192 mmol), cloruro de (biesterilfenilfosfina) paladio (II) (135 mg, 0,192 mmol) y trietilamina (1,07 mg, 7,69 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 6 horas. El disolvente en la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se añadieron agua y acetato de etilo. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Se realizaron lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar 5-(dietoximetil)-2-((trimetilsilil)etnil)piridina (1,07 g). En metanol (10 ml) se disolvió la 5-(dietoximetil)-2-((trimetilsilil)etnil)piridina obtenida. Se añadió carbonato potásico (1,06 g, 7,69 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente en la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se añadió agua. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar 5-(dietoximetil)-2-etnilpiridina (703 mg, rendimiento del 89 %).

Etapa 3

En terc-butanol (10 ml) se disolvió 5-(dietoximetil)-2-etnilpiridina (1,41 g, 6,87 mmol) obtenida en la Etapa 2. A la solución se añadieron pivalato de azidometilo (1,08 g, 6,87 mmol), agua (10 ml), pentahidrato de sulfato de cobre (II) (86,0 mg, 0,343 mmol) y ascorbato sódico (408 mg, 0,343 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar pivalato de (4-(5-(dietoximetil)-piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metilo (2,27 g, rendimiento del 91 %).

Etapa 4

En metanol (12 ml) se disolvió (4-(5-(dietoximetil)-piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metilo (1,96 mg, 5,41 mmol) obtenido en la Etapa 3. A la solución se añadió una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico (11,9 ml, 11,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron ácido clorhídrico 1 mol/l (11,9 ml) y agua. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida para dar 5-(dietoximetil)-2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)piridina (1,34 g, rendimiento del 100 %).

Etapa 5

En acetonitrilo (25 ml) se disolvió 5-(dietoximetil)-2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)piridina (1,34 g, 5,40 mmol) obtenida en la Etapa 4. A la solución se añadieron carbonato potásico (2,24 g, 5,40 mmol) y yodometano (0,405 ml, 6,48 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar 5-(dietoximetil)-2-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridina (698 mg, rendimiento del 49 %).

Etapa 6

En THF (6,5 ml) se disolvió 5-(dietoximetil)-2-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridina (672 mg, 2,56 mmol) obtenida en la Etapa 5. A la solución se añadió una solución 1 mol/l de ácido clorhídrico (6,40 ml, 6,40 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico a la mezcla

de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar 6-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)nicotinaldehído (473 mg, rendimiento del 98 %).

5
Etapa 7

De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvo el Compuesto A43 (672 mg, rendimiento del 85 %) a partir de 6-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)nicotinaldehído (453 mg, 2,41 mmol) obtenido en la Etapa 6.

10
Ejemplo de Referencia 44

2,2,2-trifluoro-1-(6-(oxazol-5-il)piridin-3-il)etanol (Compuesto A44)

15
Etapa 1

A tolueno (3 ml) se añadieron gota a gota a -78 °C n-butilitio (solución 2,6 mol/l en n-hexano, 0,94 ml, 2,43 mmol) y una solución de 2-bromo-5-(dietoximetil)piridina (575 mg, 2,21 mmol) obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 42 en tolueno (2 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió TFH (2 ml) a la suspensión resultante y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió DMF (0,51 ml, 6,63 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos dejando que la temperatura se elevara lentamente a temperatura ambiente. Se añadieron una solución saturada acuosa de cloruro amónico y agua a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar 5-(dietoximetil)picolinaldehído (149 mg, rendimiento del 32 %).

Etapa 2

30
En metanol (5 ml) se disolvió 5-(dietoximetil)picolinaldehído (148 mg, 0,707 mmol) obtenido en la Etapa 1. A la solución se añadieron toluen-4-sulfonilmetilisocianuro (345 mg, 1,77 mmol) y carbonato potásico (244 mg, 1,77 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar 5-(5-(dietoximetil)piridin-2-il)oxazol (161 mg, rendimiento del 92 %).

Etapa 3

40
De acuerdo con la Etapa 6 del Ejemplo de Referencia 43, se obtuvo 6-(oxazol-5-il)nicotinaldehído (98,1 mg, rendimiento del 88 %) a partir de 5-(5-(dietoximetil)piridin-2-il)oxazol (160 mg, 0,647 mmol) obtenido en la Etapa 2.

Etapa 4

45
De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvo el Compuesto A44 (124 mg, rendimiento del 90 %) a partir de 6-(oxazol-5-il)nicotinaldehído (98,2 mg, 0,564 mmol) obtenido en la Etapa 3.

Ejemplo de Referencia 45

50
1-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanol (Compuesto A45)

Etapa 1

55
En DMF (10 ml) se disolvió 2-metil-1H-imidazol-5-carbaldehído (1,00 g, 9,08 mmol). Se añadieron carbonato potásico (2,51 g, 18,2 mmol) y p-toluensulfonato de metilo (2,06 ml, 13,6 mmol) en enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadieron una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico y agua a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 19/1) para dar 1,2-dimetil-1H-imidazol-5-carbaldehído (180 mg, rendimiento del 16 %).

Etapa 2

65
De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvo el Compuesto A45 (232 mg, rendimiento del 85 %) a partir de 1,2-dimetil-1H-imidazol-5-carbaldehído (180 mg, 1,45 mmol) obtenido en la Etapa 1.

Ejemplo de Referencia 46

1-(5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)tiazol-2-il)etanona (Compuesto A46)

5 Etapa 1

De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvo 1-(2-bromotiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanol (413 mg, rendimiento del 25 %) a partir de 2-bromotiazol-5-carbaldehído (1,20 g, 6,25 mmol).

10 Etapa 2

De acuerdo con la Etapa 2 del Ejemplo de Referencia 42, se obtuvo 2-bromo-5-(1-terc-butildimetilsililoxi)-2,2,2-trifluoroetil)tiazol (524 mg, rendimiento del 88 %) a partir de 1-(2-bromotiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanol (413 mg, 1,58 mmol) obtenido en la Etapa 1.

15 Etapa 3

En THF (5 ml) se disolvió 2-bromo-5-(1-terc-butildimetilsililoxi)-2,2,2-trifluoroetil)tiazol (515 mg, 1,37 mmol) obtenido en la Etapa 2. Se añadió gota a gota n-butillitio (solución 1,65 mol/l en n-hexano, 1,24 ml, 2,05 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió una solución de N-metoxi-N-metilacetamida (1,38 ml, 13,7 mmol) en THF (1 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. Se añadieron una solución saturada acuosa de cloruro amónico y agua a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo y secado sobre sulfato magnésico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar 1-5-(1-terc-butildimetilsililoxi)-2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-il)etanona (437 mg, 94 %).

20 Etapa 4

En THF (3 ml) se disolvió 1-5-(1-terc-butildimetilsililoxi)-2,2,2-trifluoroetil)tiazol-2-il)etanona (356 mg, 1,05 mmol) obtenida en la Etapa 3. A la solución se añadieron ácido acético (0,072 ml, 1,26 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 mol/l en THF, 1,26 ml, 1,26 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron una solución saturada acuosa de carbonato sódico y agua a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato magnésico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar Compuesto A46 (214 mg, 91 %).

35 Ejemplo de Referencia 47

3-cloro-6-iodo-2-(2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi) quinoxalina (Compuesto A47)

40 Etapa 1

De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvo 2,2,2-trifluoro-(1-piridin-3-il)etanol (16,6 g, rendimiento del 99 %) a partir de nicotinaldehído (9,00 ml, 95,4 mmol).

45 Etapa 2

En THF (200 ml) se disolvió 2,3-dicloro-6-nitroquinoxalina (4,00 g, 16,4 mmol) y la mezcla se enfrió a -78 °C. A la solución se añadieron 2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etanol (3,05 g, 17,2 mmol) obtenido en la Etapa 1 e hidruro sódico (1,31 g, 32,8 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C permitiendo que la temperatura se elevara lentamente a -30 °C durante 1 hora. Se añadió una solución saturada acuosa de cloruro amónico a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato magnésico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 a 3/2) para dar 3-cloro-6-nitro-2-(2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi) quinoxalina (3,98 g, rendimiento del 63 %).
ESIEM m/z: 385 (M + H)⁺.

55 Etapa 3

En un disolvente mixto de etanol (19,5 ml) y agua (9,75 ml) se disolvió 3-cloro-6-nitro-2-(2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi) quinoxalina (975 mg, 2,53 mmol) obtenida en la Etapa 2. A la solución se añadieron hierro (0) (425 mg, 7,60 mmol) y cloruro amónico (68,0 mg, 1,27 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Se realizaron lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato magnésico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 a 0/1) para dar 3-cloro-2-(2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi) quinoxalin-6-amina (555 mg, rendimiento del 62 %).

ESIEM m/z: 355 (M + H)⁺.

Etapa 4

5 En ácido clorhídrico 2,0 mol/l (50,0 ml) se disolvió 3-cloro-2-(2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi) quinoxalin-6-amina (2,00 g, 5,64 mmol) obtenida en la Etapa 3 y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió nitrito sódico (506 mg, 7,33 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió urea (508 mg, 8,46 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió lentamente yoduro potásico (2,34 g, 14,1 mmol) disuelto en agua (10,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y una solución saturada acuosa de tiosulfato sódico a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato magnésico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 a 3/2) para dar el Compuesto A47 (868 mg, rendimiento del 33 %). ESIEM m/z: 466 (M + H)⁺.

15 Ejemplo 1 *

N-(3-(2-hidroxi-2-metil-1-(piridin-3-il)propoxi) quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 1)

20 En THF (5 ml) se disolvieron Compuesto A1 (235 mg, 0,821 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y Compuesto A14 (206 mg, 1,23 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 14. A la mezcla se añadió hidruro sódico al 60 % (en aceite, 82,1 mg, 2,05 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 9 horas. Se añadieron una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y agua a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo: 100 %) para dar el Compuesto 1 (279 mg, rendimiento del 82 %). ESIEM m/z: 417 (M + H)⁺.

30 Ejemplo 2 *

1-óxido de 3-(2-hidroxi-2-metil-1-(3-(propilsulfonamido)quinoxalin-2-iloxi)propil)piridina (Compuesto 2)

35 El Compuesto 1 (89,6 mg, 0,215 mmol) obtenido en el Ejemplo 1 se disolvió en diclorometano (5,0 ml). A la solución se añadió ácido meta-cloroperbenzoico al 65 % (85,7 mg, 0,323 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol = 9/1) para dar el Compuesto 2 (47,7 mg, rendimiento del 51 %). ESIEM m/z: 433 (M + H)⁺.

40 Ejemplo 3 *

N-(3-(2,2-dimetil-1-(piridin-3-il)propoxi)quinoxalin-2-il) propan-1-sulfonamida (Compuesto 3)

45 De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto 3 (189 mg, rendimiento del 65 %) se obtuvo a partir del Compuesto A1 (200 mg, 0,700 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y Compuesto A15 (173 mg, 1,05 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 15. ESIEM m/z: 415 (M + H)⁺.

Ejemplo 4 *

50 1-óxido de 3-(2,2-dimetil-1-(3-(propilsulfonamido)quinoxalin-2-iloxi) propil)piridina (Compuesto 4)

De acuerdo con el Ejemplo 2, el Compuesto 4 (135 mg, rendimiento del 97 %) se obtuvo a partir del Compuesto 3 (134 mg, 0,323 mmol) obtenido en el Ejemplo 3. ESIEM m/z: 431 (M + H)⁺.

55 Ejemplo 5 *

N-(3-(ciclopropil(piridin-3-il)metoxi)quinoxalin-2-il) propan-1-sulfonamida (Compuesto 5)

60 De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto 5 (209 mg, rendimiento del 75 %) se obtuvo a partir del Compuesto A1 (200 mg, 0,700 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y del Compuesto A16 (157 mg, 1,05 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 16. ESIEM m/z: 399 (M + H)⁺.

65

Ejemplo 6 *

1-óxido de 3-(ciclopropil(3-(propilsulfonamido)quinoxalin-2-iloxi) metil)piridina (Compuesto 6)

- 5 De acuerdo con el Ejemplo 2, el Compuesto 6 (135 mg, rendimiento del 93 %) se obtuvo a partir del Compuesto 5 (140 mg, 0,351 mmol) obtenido en el Ejemplo 5.
ESIEM m/z: 415 (M + H)⁺.

Ejemplo 7 *

- 10 N-(3-(2-fluoro-2-metil-1-(piridin-3-yl)propoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 7)
- De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto 7 (274 mg, rendimiento del 93 %) se obtuvo a partir del Compuesto A1 (200 mg, 0,700 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y del Compuesto A17 (178 mg, 1,05 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 17.
ESIEM m/z: 419 (M + H)⁺.

Ejemplo 8 *

- 20 1-óxido de 3-(2-fluoro-2-metil-1-(3-(propilsulfonamido)quinoxalin-2-iloxi)propil)piridina (Compuesto 8)
- De acuerdo con el Ejemplo 2, el Compuesto 8 (197 mg, rendimiento del 98 %) se obtuvo a partir del Compuesto 7 (194 mg, 0,464 mmol) obtenido en el Ejemplo 7.
ESIEM m/z: 435 (M + H)⁺.
- 25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 1,12 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 1,39-1,64 (m, 6H), 1,93-2,05 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 6,26 (d, J = 20,2 Hz, 1H), 7,28-7,89 (m, 6H), 8,57 (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

Ejemplo 9 *

- 30 N-(3-(piridin-3-ilmetoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 9)
- De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto 9 (102 mg, rendimiento del 81 %) se obtuvo a partir del Compuesto A1 (100 mg, 0,350 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y 3-piridinmetanol (57,3 mg, 0,525 mmol).
ESIEM m/z: 359 (M + H)⁺.

Ejemplo 10 *

- 35 1-óxido de 3-((3-(propilsulfonamido)quinoxalin-2-iloxi)metil)piridina (Compuesto 10)
- 40 De acuerdo con el Ejemplo 2, el Compuesto 10 (51,0 mg, rendimiento del 92 %) se obtuvo a partir del Compuesto 9 (53,1 mg, 0,148 mmol) obtenido en el Ejemplo 9.
ESIEM m/z: 375 (M + H)⁺.

Ejemplo 11 *

- 45 N-(3-(1-(piridin-3-il)pentiloxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 11)
- De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto 11 (202 mg, rendimiento del 93 %) se obtuvo a partir del Compuesto A1 (150 mg, 0,525 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y del Compuesto A18 (130 mg, 0,787 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 18.
ESIEM m/z: 415 (M + H)⁺.

Ejemplo 12 *

- 55 1-óxido de 3-(1-(3-(propilsulfonamido)quinoxalin-2-iloxi)pentil)piridina (Compuesto 12)
- De acuerdo con el Ejemplo 2, el Compuesto 12 (81,5 mg, rendimiento del 77 %) se obtuvo a partir del Compuesto 11 (102 mg, 0,246 mmol) obtenido en el Ejemplo 11.
ESIEM m/z: 431 (M + H)⁺.

Ejemplo 13 *

- 60 N-(3-((1-metilciclopropil)(piridin-3-il)metoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 13)
- 65 El Compuesto A9 (147 mg, 0,451 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 9 y propan-1-sulfonamida (61,1 mg, 0,496 mol) se disolvieron en DMSO (3,0 ml). Se añadió carbonato potásico (68,6 mg, 0,496 mmol) y la mezcla se

agitó a 150 °C durante 1 hora. Se añadieron a la mezcla una solución saturada acuosa de cloruro amónico y agua. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar el Compuesto 13 (136 mg, rendimiento del 73 %).

ESIEM m/z: 413 (M + H)⁺.

Ejemplo 14 *

10 1-óxido de 3-((1-metilciclopropil)(3-(propilsulfonamido)quinoxalin-2-iloxi)metil)piridina (Compuesto 14)

De acuerdo con el Ejemplo 2, el Compuesto 14 (84,5 mg, rendimiento del 81 %) se obtuvo a partir del Compuesto 13 (100 mg, 0,242 mmol) obtenido en el Ejemplo 13.

ESIEM m/z: 429 (M + H)⁺.

15 Ejemplo 15 *

N-(3-(1-(piridin-3-il)propoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 15)

20 De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto 15 (163 mg, rendimiento del 80 %) se obtuvo a partir del Compuesto A1 (150 mg, 0,525 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y del Compuesto A19 (103 mg, 0,752 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 19.

ESIEM m/z: 387 (M + H)⁺.

25 Ejemplo 16 *

1-óxido de 3-(1-(3-(propilsulfonamido)quinoxalin-2-iloxi)propil)piridina (Compuesto 16)

30 De acuerdo con el Ejemplo 2, el Compuesto 16 (95,6 mg, rendimiento del 92 %) se obtuvo a partir del Compuesto 15 (100 mg, 0,259 mmol) obtenido en el Ejemplo 15.

ESIEM m/z: 402 (M + H)⁺.

Ejemplo 17 *

35 N-(3-(2,2-difluoro-1-(piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 17)

De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto 17 (159 mg, rendimiento del 74 %) se obtuvo a partir del Compuesto A1 (150 mg, 0,525 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y del Compuesto A20 (121 mg, 0,760 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 20.

40 ESIEM m/z: 409 (M + H)⁺.

Ejemplo 18 *

45 1-óxido de 3-(2,2-difluoro-1-(3-(propilsulfonamido)quinoxalin-2-iloxi)etil)piridina (Compuesto 18)

De acuerdo con el Ejemplo 2, el Compuesto 18 (97,5 mg, rendimiento del 96 %) se obtuvo a partir del Compuesto 17 (100 mg, 0,245 mmol) obtenido en el Ejemplo 17.

ESIEM m/z: 424 (M + H)⁺.

50 Ejemplo 19 *

N-(3-(1-(piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 19)

55 De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto 19 (128 mg, rendimiento del 65 %) se obtuvo a partir del Compuesto A1 (150 mg, 0,525 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y del Compuesto A21 (96,7 mg, 0,787 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 21.

ESIEM m/z: 373 (M + H)⁺.

Ejemplo 20 *

60 1-óxido de 3-(1-(3-(propilsulfonamido)quinoxalin-2-iloxi)etil)piridina (Compuesto 20)

De acuerdo con el Ejemplo 2, el Compuesto 20 (87,3 mg, rendimiento del 100 %) se obtuvo a partir del Compuesto 19 (73,3 mg, 0,197 mmol) obtenido en el Ejemplo 19.

65 ESIEM m/z: 389 (M + H)⁺.

Ejemplo 21 *

N-(3-(1-(piridin-3-il)butoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 21)

- 5 De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto 21 (179 mg, rendimiento del 85 %) se obtuvo a partir del Compuesto A1 (150 mg, 0,525 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y del Compuesto A22 (119 mg, 0,787 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 22.
ESIEM m/z: 401 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 22 *

1-óxido de 3-(1-(3-(propilsulfonamido)quinoxalin-2-iloxi)butil)piridina (Compuesto 22)

- 15 De acuerdo con el Ejemplo 2, el Compuesto 22 (112 mg, rendimiento del 81 %) se obtuvo a partir del Compuesto 21 (120 mg, 0,300 mmol) obtenido en el Ejemplo 21.
ESIEM m/z: 417 (M + H)⁺.

Ejemplo 23 *

- 20 N-(3-(fenil(piridin-3-il)metoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 23)

De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto 23 (155 mg, rendimiento del 100 %) se obtuvo a partir del Compuesto A1 (150 mg, 0,525 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y del Compuesto A23 (144 mg, 0,787 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 23.

- 25 ESIEM m/z: 435 (M + H)⁺.

Ejemplo 24 *

1-óxido de 3-(fenil(3-(propilsulfonamido)quinoxalin-2-iloxi)metil)piridina (Compuesto 24)

- 30 De acuerdo con el Ejemplo 2, el Compuesto 24 (89,8 mg, rendimiento del 89 %) se obtuvo a partir del Compuesto 23 (97,7 mg, 0,225 mmol) obtenido en el Ejemplo 23.
ESIEM m/z: 451 (M + H)⁺.

35 Ejemplo 25 *

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 25)

- 40 De acuerdo con el Ejemplo 13, el Compuesto 25 (59,2 mg, rendimiento del 49 %) se obtuvo a partir del Compuesto A10 (100 mg, 0,240 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 10.
ESIEM m/z: 504 (M + H)⁺.

Ejemplo 26 *

- 45 N-(3-(1-(6-cianopiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 26)

De acuerdo con el Ejemplo 13, el Compuesto 26 (23,5 mg, rendimiento del 14 %) se obtuvo a partir del Compuesto A11 (133 mg, 0,362 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 11.

- 50 ESIEM m/z: 452 (M + H)⁺.

Ejemplo 27 *

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 27)

- 55 De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto 27 (82,4 mg, rendimiento del 77 %) se obtuvo a partir del Compuesto A1 (66,1 mg, 0,231 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y del Compuesto A24 (50,0 mg, 0,231 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 24.
ESIEM m/z: 467 (M + H)⁺.

60 Ejemplo 28 *

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)etoxi)quinoxalin-2-il)butan-1-sulfonamida (Compuesto 28)

- 65 De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto 28 (69,6 mg, rendimiento del 63 %) se obtuvo a partir del Compuesto A2 (69,2 mg, 0,231 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 y del Compuesto A24 (50,0 mg, 0,231 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 24.

ESIEM m/z: 480 (M + H)⁺.

Ejemplo 29 *

5 2-metil-N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 29)

De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto 29 (60,4 mg, rendimiento del 55 %) se obtuvo a partir del Compuesto A3 (69,2 mg, 0,231 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 y del Compuesto A24 (50,0 mg, 0,231 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 24.

10 ESIEM m/z: 480 (M + H)⁺.

Ejemplo 30 *

15 1-ciclopropil-N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)etoxi)quinoxalin-2-il)metansulfonamida (Compuesto 30)

De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto 30 (102 mg, rendimiento del 92 %) se obtuvo a partir del Compuesto A4 (68,8 mg, 0,231 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 4 y del Compuesto A24 (50,0 mg, 0,231 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 24.

20 ESIEM m/z: 478 (M + H)⁺.

Ejemplo 31 *

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(hidroximetil)piridin-3-il) etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 31)

25 Etapa 1

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)etoxi) quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto B1)

30 De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto B1 (690 mg, rendimiento del 64 %) se obtuvo a partir del Compuesto A1 (703 mg, 2,46 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y del Compuesto A25 (470 mg, 2,46 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 25.

Etapa 2

35 1-óxido de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(propilsulfonamido) quinoxalin-2-iloxi)etil)piridina (Compuesto B2)

De acuerdo con el Ejemplo 2, el Compuesto B2 (707 mg, rendimiento del 99 %) se obtuvo a partir del Compuesto B1 (690 mg, 1,57 mmol) obtenido en la Etapa 1.

40 Etapa 3

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(hidroximetil)piridin-3-il) etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 31)

45 El Compuesto B2 (103 mg, 0,226 mmol) obtenido en la Etapa 2 se suspensión en anhídrido acético (1,0 ml) y la suspensión se agitó a 100 °C durante 1,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en metanol (2,0 ml). Se añadió carbonato potásico (93,7 mg, 0,678 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadieron una solución saturada acuosa de cloruro amónico y agua. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) y se purificó adicionalmente por cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el Compuesto 31 (30,8 mg, rendimiento del 30 %).

50 ESIEM m/z: 457 (M + H)⁺.

55 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 1,12 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,93-2,06 (m, 2H), 3,49-3,78 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 6,79 (sa, 1H), 7,35-7,98 (m, 6H), 8,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

Ejemplo 32

60 N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida

(Compuesto 32)

65 De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto 32 (48,9 mg, rendimiento del 47 %) se obtuvo a partir del Compuesto A1 (59,1 mg, 0,207 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y del Compuesto A26 (53,2 mg, 0,207 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 26.

ESIEM m/z: 507 (M + H)⁺.

Ejemplo 33

5 N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)butan-1-sulfonamida

(Compuesto 33)

10 De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto 33 (52,8 mg, rendimiento del 49 %) se obtuvo a partir del Compuesto A2 (62,1 mg, 0,207 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 y del Compuesto A26 (53,2 mg, 0,207 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 26.

ESIEM m/z: 521 (M + H)⁺.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,46-1,59 (m, 2H), 1,89-1,99 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,78 (sa, 1H), 7,48-7,95 (m, 8H), 8,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

15 Ejemplo 34 *

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(metiltio)piridin-3-il)etoxi) quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 34)

20 De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto 34 (278 mg, rendimiento del 77 %) se obtuvo a partir del Compuesto A1 (218 mg, 0,763 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y del Compuesto A27 (170 mg, 0,763 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 27.

ESIEM m/z: 473 (M + H)⁺.

25 Ejemplo 35 *

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(metilsulfonyl)piridin-3-il) etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 35)

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(metilsulfinil)piridin-3-il) etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 36)

30 El Compuesto 34 (222 mg, 0,470 mmol) obtenido en el Ejemplo 34 se disolvió en diclorometano (5,0 ml), se añadió ácido metacloroperbenzoico (67,8 mg, 1,17 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron una solución saturada acuosa de tiosulfato sódico y agua a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con diclorometano, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía

35 en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 1/1) y para dar el Compuesto 35 (114 mg, rendimiento del 48 %) y el Compuesto 36 (110 mg, rendimiento del 48 %).

Compuesto 35: ESIEM m/z: 505 (M + H)⁺.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 1,13 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,94-2,04 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 4,12 (sa, 2H), 6,87 (sa, 1H), 7,56-7,30 (m, 6H), 9,00 (s, 1H).

40 Compuesto 36: ESIEM m/z: 489 (M + H)⁺.

Ejemplo 36 *

45 N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 37)

De acuerdo con el Ejemplo 13, el Compuesto 37 (63,0 mg, rendimiento del 61 %) se obtuvo a partir del Compuesto A12 (83,1 mg, 0,209 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 12.

ESIEM m/z: 490 (M + H)⁺.

50 Ejemplo 37 *

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(metiltio)piridin-3-il)etoxi) quinoxalin-2-il)butan-1-sulfonamida (Compuesto 38)

55 De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto 38 (179 mg, rendimiento del 57 %) se obtuvo a partir del Compuesto A2 (195 mg, 0,650 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 y del Compuesto A27 (145 mg, 0,650 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 27.

ESIEM m/z: 487 (M + H)⁺.

60 Ejemplo 38 *

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)butan-1-sulfonamida (Compuesto 39)

65 De acuerdo con el Ejemplo 13, el Compuesto 39 (67,9 mg, rendimiento del 55 %) se obtuvo a partir del Compuesto A12 (98,5 mg, 0,248 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 12.

ESIEM m/z: 499 (M + H)⁺.

Ejemplo 39 *

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(metilsulfinil)piridin-3-il) etoxi)quinoxalin-2-il)butan-1-sulfonamida (Compuesto 40)
 N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(metilsulfinil)piridin-3-il) etoxi)quinoxalin-2-il)butan-1-sulfonamida (Compuesto 41)

5 De acuerdo con el Ejemplo 35, el Compuesto 40 (70,6 mg, rendimiento del 44 %) y el Compuesto 41 (85,1 mg, rendimiento del 55 %) se obtuvieron a partir del Compuesto 38 (149 mg, 0,306 mmol) obtenido en el Ejemplo 37.
 Compuesto 40: ESIEM m/z: 519 (M + H)⁺.
 Compuesto 41: ESIEM m/z: 503 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 40 *

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(piridin-4-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 42)

15 Etapa 1

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(piridin-4-il)etoxi)quinoxalin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propan-1-sulfonamida (Compuesto B3)

20 De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto B3 (251 mg, rendimiento del 80 %) se obtuvo a partir del Compuesto A5 (258 mg, 0,621 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 y del Compuesto A28 (100 mg, 0,565 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 28.
 ESIEM m/z: 557 (M + H)⁺.

25 Etapa 2

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(piridin-9-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 42)

30 El Compuesto B3 (48,9 mg, 0,0880 mmol) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en ácido trifluoroacético (1,0 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el Compuesto 42 (38,6 mg, rendimiento del 100 %).
 ESIEM m/z: 427 (M + H)⁺.

35 Ejemplo 41 *

1-óxido de 4-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(propilsulfonamido)quinoxalin-2-iloxi)etil)piridina (Compuesto 43)

40 De acuerdo con el Ejemplo 2, el Compuesto 43 (41,0 mg, rendimiento del 68 %) se obtuvo a partir del Compuesto 42 (58,5 mg, 0,137 mmol) obtenido en el Ejemplo 40.
 ESIEM m/z: 443 (M + H)⁺.
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 1,14 (t, J = 7,7 Hz; 3H), 1,93-2,07 (m, 2H), 3,72-3,86 (m, 2H), 6,55-6,76 (m, 1H), 7,42-7,96 (m, 6H), 8,24 (d, J = 7,0 Hz, 2H).

45 Ejemplo 42 *

N-(3-(1-(2-cianopiridin-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi) quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 44)

Etapa 1

50 1-óxido de 4-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(N-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)propilsulfonamido)quinoxalin-2-iloxi)etil)piridina (Compuesto B4)

55 De acuerdo con el Ejemplo 2, el Compuesto B4 (185 mg, rendimiento del 88 %) se obtuvo a partir del Compuesto B3 (205 mg, 0,368 mmol) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 40.
 ESIEM m/z: 573 (M + H)⁺.

Etapa 2

60 N-(3-(1-(2-cianopiridin-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi) quinoxalin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) propan-1-sulfonamida (Compuesto B5)

65 El Compuesto B4 (210 mg, 0,367 mmol) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en diclorometano (4 ml). A la solución se añadieron cianuro de trimetilsililo (0,25 ml, 1,8 mmol) y cloruro de dimetilcarbamoilo (0,17 ml, 1,8 mmol) y la mezcla se dejó a reflujo durante 24 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de

la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el Compuesto B5 (218 mg, rendimiento del 100 %).

Etapa 3

5

N-(3-(1-(2-cianopiridin-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 44)

De acuerdo con la Etapa 2 del Ejemplo 40, el Compuesto 44 (27,7 mg, rendimiento del 87 %) se obtuvo a partir del Compuesto B5 (41,0 mg, 0,0700 mmol) obtenido en la Etapa 2.

10 ESIEM m/z: 452 (M + H)⁺.
 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,15 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 1,95-2,08 (m, 2H), 3,81 (t, J=7,7 Hz, 2H), 6,64-6,79 (m, 1H), 7,32-7,96 (m, 6H), 8,83 (d, J=5,1Hz, 1H).

Ejemplo 43 *

15

N-(3-(1-(2-aminopiridin-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 45)

20 El compuesto B4 (200 mg, 0,349 mmol) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 42 se suspendió en benzotrifluoruro (10 ml). A la suspensión se añadieron terc-butilamina (0,19 ml, 1,7 mmol) y anhídrido p-toluensulfónico (228 mg, 0,698 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla de reacción se añadieron terc-butilamina (0,19 ml, 1,7 mmol) y anhídrido p-toluensulfónico (228 mg, 0,698 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 18 horas. Además, a la mezcla de reacción se añadieron terc-butilamina (0,19 ml, 1,7 mmol) y anhídrido p-toluensulfónico (228 mg, 0,698 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en benzotrifluoruro (2,0 ml) y ácido trifluoroacético (2,0 ml) y la solución se agitó a 70 °C durante 18 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua a la mezcla de reacción al residuo. Se realizaron extracción con acetato de etilo y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 1/10) para dar el Compuesto 45 (83,2 mg, rendimiento del 54 %).

25 ESIEM m/z: 442 (M + H)⁺.
 30 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,13 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,96-2,06 (m, 2H), 4,55-4,59 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,58-6,70 (m, 1H), 6,83 (d, J=5,3Hz, 1H), 7,42-7,73 (m, 4H), 8,13 (d, J = 5,3 Hz, 1H).

35

Ejemplo 44 *

40

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(piridin-4-il)etoxi)quinoxalin-2-il)butan-1-sulfonamida (Compuesto 46)

Etapa 1

45 N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(piridin-4-il)etoxi)quinoxalin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)butan-1-sulfonamida (Compuesto B6)

De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto B6 (410 mg, rendimiento del 31 %) se obtuvo a partir del compuesto A6 (1,08 g, 2,52 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 y del Compuesto A28 (405 mg, 2,29 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 28.

Etapa 2

50 N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(piridin-4-il)etoxi)quinoxalin-2-il)butan-1-sulfonamida (Compuesto 46)

55 De acuerdo con el método en la Etapa 2 del Ejemplo 40, el Compuesto 46 (91,8 mg, rendimiento del 74 %) se obtuvo a partir del compuesto B6 (160 mg, 0,280 mmol) obtenido en la Etapa 1.
 ESIEM m/z: 441 (M + H)⁺.

Ejemplo 45 *

60 1-óxido de 4-(1-(3-(butilsulfonamido)quinoxalin-2-iloxi)-2,2,2-trifluoroetil)piridina (Compuesto 47)

De acuerdo con el Ejemplo 2, el Compuesto 47 (35,4 mg, rendimiento del 63 %) se obtuvo a partir del Compuesto 46 (54,0 mg, 0,123 mmol) obtenido en el Ejemplo 44.

65 ESIEM m/z: 457 (M + H)⁺.

Ejemplo 46 *

N-(3-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida

5 (Compuesto 48)

De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto 48 (77,6 mg, rendimiento del 75 %) se obtuvo a partir del compuesto A1 (67,1 mg, 0,235 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y del Compuesto A29 (50,0 mg, 0,214 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 29.

10 ESIEM m/z: 484 (M + H)⁺.

Ejemplo 47 *

N-metil-N-(4-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(propilsulfonamido) quinoxalin-2-iloxi)etil)piridin-2-il)acetamida (Compuesto 49)

15 Etapa 1

N-metil-N-(4-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(N-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)propilsulfonamido)quinoxalin-2-iloxi)etil) piridin-2-il)acetamida (Compuesto B7)

20 Se disolvió N-metilacetamida (0,097 ml, 1,30 mmol) en diclorometano (1,0 ml). A la solución se añadieron a 0 °C 2,6-lutidina (0,30 ml, 2,5 mmol) y dicloruro de oxalilo (0,11 ml, 1,30 mmol). Después de agitar a la misma temperatura durante 15 minutos, se añadió una solución de Compuesto B4 (145 mg, 0,253 mmol) obtenida en la Etapa 1 del Ejemplo 42 en diclorometano (1,0 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 18 horas.

25 Se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol = 1/10) para dar el Compuesto B7 (157 mg, rendimiento del 99 %).

30 ESIEM m/z: 628 (M + H)⁺.

Etapa 2

N-metil-N-(4-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(propilsulfonamido) quinoxalin-2-iloxi)etil)piridin-2-il)acetamida (Compuesto 49)

35 De acuerdo con el método en la Etapa 2 del Ejemplo 40, el Compuesto 49 (98,8 mg, rendimiento del 79 %) se obtuvo a partir del compuesto B7 (157 mg, 0,250 mmol) obtenido en la Etapa 1.

ESIEM m/z: 498 (M + H)⁺.

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,13 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,95-2,07 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,80 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,76 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 7,31-7,94 (m, 6H), 8,53 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

40

Ejemplo 48 *

1-ciclopropil-N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(piridin-4-il)etoxi) quinoxalin-2-il)metansulfonamida (Compuesto 50)

45 De acuerdo con el método en el Ejemplo 40, el Compuesto 50 (33,5 mg, rendimiento del 64 %) se obtuvo a partir del compuesto A8 (55,8 mg, 0,130 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 y del Compuesto A28 (21,0 mg, 0,119 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 28.

ESIEM m/z: 439 (M + H)⁺.

Ejemplo 49 *

2-metil-N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(piridin-4-il)etoxi) quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 51)

55 De acuerdo con el método en el Ejemplo 40, el Compuesto 51 (37,5 mg, 2 etapas rendimiento del 66 %) se obtuvo a partir del compuesto A7 (61,5 mg, 0,143 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 y del Compuesto A28 (23,0 mg, 0,130 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 28.

ESIEM m/z: 441 (M + H)⁺.

Ejemplo 50 *

60

N-(3-(1-(2-cianopiridin-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi) quinoxalin-2-il)butan-1-sulfonamida (Compuesto 52)

De acuerdo con el método en el Ejemplo 42, el Compuesto 52 (51,6 mg, 3 etapas rendimiento del 70 %) se obtuvo a partir del compuesto B6 (89,7 mg, 0,157 mmol) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 44.

65 ESIEM m/z: 466 (M + H)⁺.

Ejemplo 51 *

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 53)

- 5 De acuerdo con el Ejemplo 40, el Compuesto 53 (7,2 mg, 2 etapas rendimiento del 40 %) se obtuvo a partir del compuesto A5 (35,8 mg, 0,0860 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 y del Compuesto A30 (18,0 mg, 0,0780 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 30.
ESIEM m/z: 480 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 52

N-(3-(1-(2-(1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 54)

Etapa 1

- 15 N-(3-(1-(2-(1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)propan-1-sulfonamida (Compuesto B8)

20 El Compuesto B4 (137 mg, 0,240 mmol) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 42 se suspendió en tolueno (2,4 ml), se añadió 1,1'-sulfonildimidazol (190 mg, 0,960 mmol) y la mezcla se dejó a reflujo durante 6 días. Se añadió una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico. Se realizaron extracción con diclorometano y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo: 100 %) para dar el Compuesto B8 (19,3 mg, rendimiento del 13 %).

25

Etapa 2

N-(3-(1-(2-(1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 54)

- 30 De acuerdo con el método en la Etapa 2 del Ejemplo 40, el Compuesto 54 (13,1 mg, 97 %) se obtuvo a partir del compuesto B8 (17,0 mg, 0,0270 mmol) obtenido en la Etapa 1.
ESIEM m/z: 493 (M + H)⁺.

Ejemplo 53 *

35

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(metiltio)pirimidin-5-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 55)

- 40 De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto 55 (37,0 mg, rendimiento del 31 %) se obtuvo a partir del compuesto A1 (81,0 mg, 0,282 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y del Compuesto A31 (57,5 mg, 0,256 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 31.
ESIEM m/z: 474 (M + H)⁺.

Ejemplo 54

- 45 N-(3-(1-(2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 56)

Etapa 1

- 50 N-(3-(1-(2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propan-1-sulfonamida (Compuesto B9)

55 El Compuesto B5 (90,5 mg, 0,156 mmol) obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 42 se disolvió en una solución de hidroxilamina acuosa al 50 % (1,0 ml) y etanol (1,0 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en ortoformiato de trietilo (1,0 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 23 horas y se agitó adicionalmente a 130 °C durante 18 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el Compuesto B9 (67,7 mg, rendimiento del 70 %).

60 Etapa 2

N-(3-(1-(2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 56)

- 65 De acuerdo con el método en la Etapa 2 del Ejemplo 40, el Compuesto 56 (34,0 mg, rendimiento del 64 %) se obtuvo a partir del compuesto B9 (67,7 mg, 0,108 mmol) obtenido en la Etapa 1.
ESIEM m/z: 495 (M + H)⁺.

Ejemplo 55 *

N-(3-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 57)

- 5 De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto 57 (65,0 mg, rendimiento del 32 %) se obtuvo a partir del compuesto A1 (138 mg, 0,482 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y del Compuesto A32 (96,4 mg, 0,438 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 32.
ESIEM m/z: 470 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 56 *

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(metilamino)pirimidin-5-il) etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 58)

Etapa 1

- 15 N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(metiltio)pirimidin-5-il) etoxi)quinoxalin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)propan-1-sulfonamida (Compuesto B10)

- 20 De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto B10 (132 mg, 95 %) se obtuvo a partir del compuesto A5 (106 mg, 0,254 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 y del Compuesto A31 (51,8 mg, 0,231 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 31.
ESIEM m/z: 604 (M + H)⁺.

Etapa 2

- 25 N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(metilamino)pirimidin-5-il)etoxi)quinoxalin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propan-1-sulfonamida (Compuesto B11)

- 30 El Compuesto B10 (51,0 mg, 0,0840 mmol) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en diclorometano (1,0 ml), se añadió ácido meta-cloroperbenzoico al 65 % (38,9 mg, 0,169 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con cloroformo y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en THF (1,0 ml). Se añadió metilamina (solución 2 mol/l en THF, 1,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el Compuesto B11 (44,3 mg, rendimiento del 89 %). ESIEM m/z: 587 (M + H)⁺.

Etapa 3

- 40 N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(metilamino)pirimidin-5-il) etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 58)

De acuerdo con el método en la Etapa 2 del Ejemplo 40, el Compuesto 58 (25,0 mg, rendimiento del 73 %) se obtuvo a partir del compuesto B11 (44,3 mg, 0,076 mmol) obtenido en la Etapa 2.
ESIEM m/z: 457 (M + H)⁺.

45 Ejemplo 57 *

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(1H-indazol-6-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida, (Compuesto 59)

50 Etapa 1

6-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propilsulfonamido)quinoxalin-2-il)etilo)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto B12)

- 55 De acuerdo con el método en la Etapa 1 del Ejemplo 40, el Compuesto B12 (74,9 mg, rendimiento del 68 %) se obtuvo a partir del compuesto A5 (72,3 mg, 0,174 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 y el Compuesto A33 (50,0 mg, 0,158 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 33.

Etapa 2

- 60 N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(1H-indazol-6-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 59)

- 65 El Compuesto B12 (74,9 mg, 0,108 mmol) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en diclorometano (1,0 ml), se añadieron trietilsilano (0,52 ml, 3,2 mmol) y ácido trifluoroacético (0,25 ml, 3,2 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo y secado sobre sulfato sódico anhidro. Después de la

filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el Compuesto 59 (40,3 mg, rendimiento del 80 %). ESIEM m/z: 466 (M + H)⁺.

5 Ejemplo 58 *

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(1H-indazol-5-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 60)

10 De acuerdo con el Ejemplo 57, el Compuesto 60 (34,8 mg, 2 etapas rendimiento del 69 %) se obtuvo a partir del Compuesto A5 (72,3 mg, 0,174 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 y del Compuesto A34 (50,0 mg, 0,158 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 34. ESIEM m/z: 466 (M + H)⁺.

15 Ejemplo 59 *

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(pirimidin-5-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 61)

20 De acuerdo con el Ejemplo 40, el Compuesto 61 (63,6 mg, 2 etapas rendimiento del 81 %) se obtuvo a partir del Compuesto A5 (84,5 mg, 0,203 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 y del Compuesto A35 (32,8 mg, 0,158 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 35. ESIEM m/z: 428 (M + H)⁺.

Ejemplo 60 *

25 N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(2-metilpirimidin-5-il)etoxi) quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 62)

30 De acuerdo con el Ejemplo 40, el Compuesto 62 (57,9 mg, 2 etapas rendimiento del 77 %) se obtuvo a partir del Compuesto A5 (84,5 mg, 0,298 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 y del Compuesto A36 (52,0 mg, 0,271 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 36. ESIEM m/z: 442 (M + H)⁺.

Ejemplo 61 *

35 N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(5-(metilsulfonyl)piridin-3-il) etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 63)

De acuerdo con el Ejemplo 13, el Compuesto 63 (42,9 mg, rendimiento del 52 %) se obtuvo a partir del Compuesto A13 (69,0 mg, 0,165 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 13. ESIEM m/z: 505 (M + H)⁺.

40 Ejemplo 62

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il) piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuestos 64, 64A y 64B)

45 De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto 64 (451 mg, rendimiento del 39 %) se obtuvo a partir del Compuesto A1 (656 mg, 2,30 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y del Compuesto A43 (593 mg, 2,30 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 43.

50 La separación del Compuesto 64 por cromatografía líquida de alto rendimiento de la misma manera que en el Ejemplo 66 dio los enantiómeros, Compuesto 64A y Compuesto 64 B. El compuesto con un tiempo de retención más corto se define como Compuesto 64B y el compuesto con un tiempo de retención más largo se define como Compuesto 64A.

55 Compuesto 64: ESIEM m/z: 508 (M + H)⁺.
Compuesto 64A: ESIEM m/z: 508 (M + H)⁺.
Compuesto 64B: ESIEM m/z: 508 (M + H)⁺.

Ejemplo 63

60 N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(oxazol-5-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 65)

65 De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto 65 (23,0 mg, rendimiento del 18 %) se obtuvo a partir del Compuesto A1 (72,0 mg, 0,251 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y del Compuesto A44 (61,4 mg, 0,251 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 44. ESIEM m/z: 494 (M + H)⁺.

Ejemplo 64

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida
(Compuesto 66)

5 De acuerdo con el Ejemplo 13, el Compuesto 66 (54,5 mg, rendimiento del 32 %) se obtuvo a partir del Compuesto A38 (143 mg, 0,339 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 38.
ESIEM m/z: 509 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 65

2-metoxi-N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)etanesulfonamida

(Compuesto 67)

15 De acuerdo con el Ejemplo 13, el Compuesto 67 (108 mg, rendimiento del 59 %) se obtuvo a partir del Compuesto A39 (143 mg, 0,343 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 39.
ESIEM m/z: 523 (M + H)⁺.

20 Ejemplo 66 *

2-metoxi-N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il) etansulfonamida
(Compuestos 68, 68A, y 68B)

25 De acuerdo con el Ejemplo 13, el Compuesto 68 (449 mg, rendimiento del 68 %) se obtuvo a partir del Compuesto A40 (528 mg, 1,26 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 40.

30 La separación del Compuesto 68 (980 mg) por cromatografía líquida de alto rendimiento [CHIRAKPAK (marca comercial registrada) IC (Daicel Chemical Industries, Ltd.); tamaño de partícula: 5 µm; 2 cm (diámetro interno) x 25 cm (longitud); cloroformo: 100 %; velocidad de caudal: 5,7 ml/min; temperatura del horno de la columna: 40 °C; longitud de onda de detección: 304 nm] dio los enantiómeros, Compuesto 68A y Compuesto 68B. El compuesto con un tiempo de retención de 16 minutos se define como Compuesto 68A y el compuesto con un tiempo de retención de 30 minutos se define como Compuesto 68B.

35 Compuesto 68: ESIEM m/z: 524 (M + H)⁺.
Compuesto 68B: ESIEM m/z: 524 (M + H)⁺.
Compuesto 68B: ESIEM m/z: 524 (M + H)⁺.

40 Ejemplo 67 *

2-metoxi-N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)etansulfonamida
(Compuesto 69)

45 De acuerdo con el Ejemplo 13, el Compuesto 69 (23,9 mg, rendimiento del 18 %) se obtuvo a partir del Compuesto A41 (104 mg, 0,248 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 41.
ESIEM m/z: 523 (M + H)⁺.

Ejemplo 68 *

50 N-(3-(1-(1,2-dimetil-1-imidazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 70)

De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto 70 (38,9 mg, rendimiento del 32 %) se obtuvo a partir del Compuesto A1 (82,0 mg, 0,286 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y del Compuesto A45 (52,8 mg, 0,272 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 45.

55 ESIEM m/z: 444 (M + H)⁺.

Ejemplo 69 *

60 N-(3-(1-(2-acetiltiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetoxi) quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 71)

Etapa 1

N-(3-(1(2-acetiltiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetoxi) quinoxalin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) propan-1-sulfonamida
(Compuesto B13)

65

De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto B13 (55,8 mg, 40 %) se obtuvo a partir del Compuesto A5 (105 mg, 0,253 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 y del Compuesto A46 (51,7 mg, 0,230 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 46.

5 Etapa 2

N-(3-(1-(2-acetiltiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetoxi) quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 71)

10 De acuerdo con la Etapa 2 del Ejemplo 40, el Compuesto 71 (43,2 mg, 99 %) se obtuvo a partir del compuesto B13 (55,8 mg, 0,092 mmol) obtenido en la Etapa 1.
ESIEM m/z: 475 (M + H)⁺.

Ejemplo 70 *

15 N-(3-(1-(2-acetilpiridin-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi) quinoxalin-2-il)-2-metoxietansulfonamida (Compuesto 72)

De acuerdo con el Ejemplo 13, el Compuesto 72 (78,1 mg, 29 %) se obtuvo a partir del Compuesto A42 (211 mg, 0,552 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 42 y de 2-metoxietansulfonamida (115 mg, 0,828 mmol) obtenida en la etapa 1 del Ejemplo de Referencia 37.
20 ESIEM m/z: 485 (M + H)⁺.

Ejemplo 71 *

25 2-metoxi-N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(oxazol-5-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)etansulfonamida (Compuesto 73)

Etapa 1

30 2-metoxi-N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(oxazol-5-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)etansulfonamida (Compuesto B14)

De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto B14 (193 mg, 92 %) se obtuvo a partir del Compuesto A37 (156 mg, 0,360 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 37 y del Compuesto A44 (80,0 mg, 0,328 mmol) obtenido en el
35 Ejemplo de Referencia 44.

Etapa 2

2-metoxi-N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(oxazol-5-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)etansulfonamida (Compuesto 73)

40 De acuerdo con la Etapa 2 del Ejemplo 40, el Compuesto 73 (146 mg, 95 %) se obtuvo a partir del compuesto B14 (193 mg, 0,302 mmol) obtenido en la Etapa 1.
ESIEM m/z: 510 (M + H)⁺.

Ejemplo 72 *

45 N-(3-(1-(2-acetiltiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetoxi) quinoxalin-2-il)-2-metoxietansulfonamida (Compuesto 74)

Etapa 1

50 N-(3-(1-(2-acetiltiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)-2-metoxi-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)etansulfonamida (Compuesto B15)

De acuerdo con el Ejemplo 1, el Compuesto B15 (93,0 mg, 48 %) se obtuvo a partir del Compuesto A5 (109 mg, 0,253 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 y del Compuesto A46 (51,7 mg, 0,230 mmol) obtenido en el
55 Ejemplo de Referencia 46.

Etapa 2

60 N-(3-(1-(2-acetiltiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetoxi) quinoxalin-2-il)-2-metoxietansulfonamida (Compuesto 74)

De acuerdo con la Etapa 2 del Ejemplo 40, el Compuesto 74 (55,4 mg, 49 %) se obtuvo a partir del compuesto B15 (143 mg, 0,230 mmol) obtenido en la Etapa 1.
ESIEM m/z: 491 (M + H)⁺.

65

Ejemplo 73

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuestos 75 y 76)

La separación del Compuesto 32 obtenido en el Ejemplo 32 por cromatografía líquida de alto rendimiento de la misma manera que en el Ejemplo 66 dio los enantiómeros, Compuestos 75 y 76. El compuesto con un tiempo de retención más corto se define como Compuesto 75 y el compuesto con un tiempo de retención más largo se define como Compuesto 76.

Compuesto 75: ESIEM m/z: 507 (M + H)⁺.

Compuesto 76: ESIEM m/z: 507 (M + H)⁺.

Ejemplo 74 *

N-(7-iodo-3-(2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi) quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 77)

De acuerdo con el Ejemplo 13, el Compuesto 77 (725 mg, 73 %) se obtuvo a partir del Compuesto A47 (222 mg, 1,81 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 47.

ESIEM m/z: 553 (M + H)⁺. RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,13 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,93-2,05 (m, 2H), 3,66-3,85 (m, 2H), 6,76 (q, J=6,5 Hz, 1H), 7,35-7,47 (m, 2H), 7,73-7,85 (m, 1H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,22-8,34 (m, 1H), 8,69 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

Ejemplo 75 *

N-(7-ciano-3-(2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi) quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 78)

El Compuesto 77 (41,0 mg, 0,074 mmol) obtenido en el Ejemplo 74 se disolvió en DMA (1,60 ml). A la solución se añadieron cianuro de cinc (21,8 mg, 1,11 mmol), cinc (1,17 mg, 0,018 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (2,72 mg, 0,003 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2,67 mg, 0,005 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. Se realizaron lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato magnésico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 a 2/3) para dar el Compuesto 78 (14,0 mg, rendimiento del 42 %).

ESIEM m/z 452 (M + H)⁺. RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,14 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,93-2,09 (m, 2H), 3,68-3,84 (m, 2H), 6,79 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 7,69-7,85 (m, 2H), 7,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,19-8,28 (m, 1H), 8,71 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

Ejemplo 76 *

N-(7-etinil-3-(2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-yl)etoxi) quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida (Compuesto 79)

El Compuesto 77 (70,0 mg, 0,127 mmol) obtenido en el Ejemplo 74 se disolvió en DMF (2,00 ml). A la solución se añadieron trimetilsililacetileno (0,089 ml, 0,634 mmol), trietilamina (0,088 ml, 0,634 mmol), yoduro de cobre (I) (9,66 mg, 0,051 mmol) y tetraquis(trifenilfosfino)paladio (29,3 mg, 0,025 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 30 minutos. Se añade agua a la mezcla de reacción y la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. Se realizaron lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato magnésico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 a 2/3). El producto purificado obtenido se disolvió en THF (1,80 ml). Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 mol/l en THF, 0,107 ml, 0,107 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción. Se realizaron extracción con acetato de etilo, lavado con salmuera saturada y secado sobre sulfato magnésico anhidro. Después de la filtración, el disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/0 a 1/1) para dar el Compuesto 79 (25,7 mg, rendimiento del 46 %). ESIEM m/z 451 (M + H)⁺. RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃, δ): 1,13 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,92-2,07 (m, 2H), 3,20 (s, 1H), 3,69-3,84 (m, 2H), 6,78 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 7,32-7,50 (m, 1H), 7,55-7,72 (m, 2H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00-8,08 (m, 1H), 8,45-9,10 (m, 2H).

Los ejemplos marcados con un asterisco (*) no están en la definición de las reivindicaciones.

Ejemplo 77

Se prepararon comprimidos que tienen la siguiente composición de una manera habitual. Se mezcló una cantidad de 40 g de Compuesto 3 con 286,8 g de lactosa y 60 g de almidón de patata. A la mezcla se añadieron 120 g de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 10 %. Esta mezcla se amasó, se granuló, se secó y se granuló de forma

5 fina de manera habitual para preparar gránulos para comprimidos. A la mezcla se añadieron 1,2 g de estearato magnésico y la mezcla se mezcló de manera habitual. La mezcla se convirtió en un comprimido con una máquina de comprimidos (Kikusui, Modelo RT-15) equipada con una maja, cuyo diámetro son 8 mm, para dar los comprimidos (que contienen 20 mg del ingrediente activo por comprimido).

Fórmula	Compuesto 3	20	mg
	Lactosa	143,4	mg
	Almidón de patata	30	mg
	Hidroxipropilcelulosa	6	mg
	Estearato magnésico	0,6	mg
			<hr/>
			200 mg

Ejemplo 78

10 Se prepararon inyecciones que tienen la siguiente composición de manera habitual. Se añadió una cantidad de 1 g de Compuesto 8 a agua destilada para inyección y se mezcló. El pH se ajustó a 7 añadiendo ácido clorhídrico y una solución acuosa de hidróxido sódico y el volumen total se llevó hasta 1000 ml con agua destilada para inyección. Dos ml de la mezcla se envasaron asépticamente en cada vial de vidrio y de esta manera se obtuvieron inyecciones (que contienen 2 mg del ingrediente activo por vial).

Fórmula	Compuesto 8	2	mg
	Ácido clorhídrico	q.s.	
	Solución acuosa de hidróxido sódico	q.s.	
	Agua destilada para inyección	q.s.	
			<hr/>
			2,00 ml

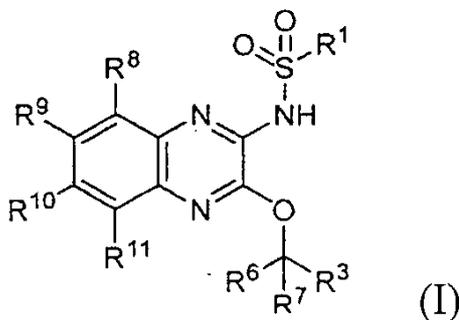
15

Aplicabilidad industrial

20 La presente invención proporciona un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno que tiene un efecto inhibidor en la producción de quinurenina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un inhibidor de la producción que quinurenina comprendiendo uno o más de dicho compuesto o sal del mismo como un ingrediente activo; y similares.

REIVINDICACIONES

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



5

(en la que

- 10 R^6 representa un átomo de hidrógeno,
 R^7 representa alquilo inferior sustituido con flúor,
 R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} representan cada uno un átomo de hidrógeno,
 R^1 representa alquilo inferior que puede estar sustituido con cicloalquilo y
 R^3 representa piridin-3-ilo sustituido con un grupo heterocíclico, en donde el grupo heterocíclico puede estar
15 sustituido con alquilo inferior)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que alquilo inferior y el resto alquilo inferior del alquilo inferior sustituido con flúor es un alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 10 átomos de carbono.

20 2. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^7 representa trifluorometilo.

25 3. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 30 N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida,
N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)butan-1-sulfonamida,
N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida,
N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(oxazol-5-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida y
N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propan-1-sulfonamida.

35 4. Una composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente activo, el compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

5. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en la inhibición de la producción de quinurenina.

40 6. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad que implica la producción de quinurenina.

45 7. Uso del compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la fabricación de un inhibidor de la producción de quinurenina.

8. Uso del compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descritos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la fabricación de un agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad que implica la producción de quinurenina.